

9/508342  
PCT/JP98/04125

日本国特許庁 11.09.98  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application:

1997年 9月12日

REC'D 30 OCT 1998  
WIPO PCT

出願番号  
Application Number:

平成 9年特許願第267846号

出願人  
Applicant(s):

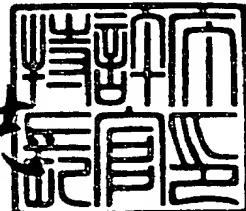
榎 佳之

PRIORITY DOCUMENT

1998年10月16日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

佐山 建志



出証番号 出証特平10-3082248

【書類名】 特許願  
【整理番号】 SEN-903  
【提出日】 平成 9年 9月12日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 C12N 15/00  
【発明の名称】 サーカディアン周期に関する哺乳動物遺伝子  
【請求項の数】 13  
【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県横浜市金沢区釜利谷南2-51-42  
【氏名】 横 佳之  
【発明者】  
【住所又は居所】 東京都文京区弥生1-5-10-503  
【氏名】 程 肇  
【特許出願人】  
【郵便番号】 236  
【住所又は居所】 神奈川県横浜市金沢区釜利谷南2-51-42  
【氏名又は名称】 横 佳之  
【提出物件の目録】  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 図面 1  
【物件名】 要約書 1

【書類名】 明細書

【発明の名称】 サーカディアン周期に関与する哺乳動物遺伝子

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 視交差上核 (SCN) においてサーカディアン周期で発現量が変動する哺乳動物由来のタンパク質。

【請求項 2】 哺乳動物がヒトである、請求項 1 に記載のタンパク質。

【請求項 3】 哺乳動物がマウスである、請求項 1 に記載のタンパク質。

【請求項 4】 配列番号：1 に記載のアミノ酸配列、または該アミノ酸配列において 1 若しくは数個のアミノ酸が置換、欠失、若しくは付加したアミノ酸配列からなり、視交差上核 (SCN) のサーカディアン周期形成に関与するタンパク質。

【請求項 5】 配列番号：2 に記載のアミノ酸配列、または該アミノ酸配列において 1 若しくは数個のアミノ酸が置換、欠失、若しくは付加したアミノ酸配列からなり、視交差上核 (SCN) のサーカディアン周期形成に関与するタンパク質。

【請求項 6】 配列番号：3 に記載のDNAまたは配列番号：3 に記載のDNAとハイブリダイズするDNAがコードするタンパク質であって、視交差上核 (SCN) のサーカディアン周期形成に関与するタンパク質。

【請求項 7】 配列番号：4 に記載のDNAまたは配列番号：4 に記載のDNAとハイブリダイズするDNAがコードするタンパク質であって、視交差上核 (SCN) のサーカディアン周期形成に関与するタンパク質。

【請求項 8】 請求項 1 乃至 5 のいずれかに記載のタンパク質をコードするDNA。

【請求項 9】 配列番号：3 に記載のDNAまたは配列番号：3 に記載のDNAとハイブリダイズするDNAであって、視交差上核 (SCN) のサーカディアン周期形成に関与するタンパク質をコードするDNA。

【請求項 10】 配列番号：4 に記載のDNAまたは配列番号：4 に記載のDNAとハイブリダイズするDNAであって、視交差上核 (SCN) のサーカディアン周期形成に関与するタンパク質をコードするDNA。

【請求項 11】 請求項 8 乃至 10 のいずれかに記載のDNAを含むベクター

【請求項 12】 請求項 8 乃至 10 のいずれかに記載のDNAを発現可能に保持する形質転換体。

【請求項 13】 請求項 12 に記載の形質転換体を培養する工程を含む、請求項 1 乃至 7 のいずれかに記載のタンパク質の生産方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、サーカディアン周期で発現が変動する哺乳動物遺伝子に関する。

【0002】

【従来の技術】

微生物から脊椎動物にわたる広範な生物における、多くの生化学的過程、生理学的過程、および行動学的過程が、サーカディアンリズム（概日リズム）を示す（Edmunds, L.N.J. *Cellular and Molecular Basis of Biological Clock*. (Springer-Verlag, New York, 1988)）。サーカディアンリズムについてはいくつかの遺伝子が関与することが示唆されている。

【0003】

例えば、これまでに 2 つの哺乳動物サーカディアン時計変異が確認されている。マウスのClock (Vitaterna, M.H., et al., *Science* 264, 719-725 (1994)) およびハムスターのtau (Ralph, M.R. & Menaker, M., *Science* 241, 1225-1227 (1988)) である。Clock 遺伝子は最近同定されたものであり、サーカディアン時計における転写因子をコードしていると考えられている (Moore, R.Y. & Eichler, V.B., *Brain Res.* 42, 201-216 (1972); Stephen, F.K. & Zucker, I., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 69, 1583-1586 (1972))。一方、tau 遺伝子は、未だクローニングされていない。

【0004】

また、ショウジョウバエにおいては、運動活性および羽化行動のサーカディアンリズムの発現に必要な遺伝子として、period (per) 遺伝子が単離されている

(Konopka, R.J. & Benzer, S., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 68, 2112-2116 (1971))。ハエ脳においてはper mRNAおよびPERIOD (dPER) タンパク質のレベルの振動が、リズムを決定していると考えられている (Hardin, P.E., et al., Nature 343, 536-540 (1990); Zerr, D.M., et al., J. Neurosci. 10, 2749-2762 (1990))。しかしながら、昆虫以外のperホモログは全く同定されていない。

## 【0005】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、サーカディアン周期に関する新規な哺乳動物タンパク質およびその遺伝子を提供することを課題とする。特に、ショウジョウバエのperiod (per) 遺伝子産物と同様の機能を有する哺乳動物タンパク質およびその遺伝子を提供することを課題とする。

## 【0006】

## 【課題を解決するための手段】

本発明者等は上記課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、サーカディアンリズムに関することが知られているショウジョウバエ遺伝子において機能的に重要な役割を担っていると考えられている領域に着目し、該領域の配列を基に作製したプライマーを用いて独自開発したPCRを行なうことにより、上記ショウジョウバエ遺伝子に対応するヒト遺伝子を単離することに成功した。また、本発明者等は、単離したヒト遺伝子をプローブとして用いることにより、該ヒト遺伝子に対応するマウス遺伝子を単離することにも成功した。さらに、本発明者等は、単離したヒトおよびマウス遺伝子がコードするタンパク質の構造につき解析を行った結果、これらタンパク質がショウジョウバエタンパク質において同定されている機能ドメインおよび構造ドメインを高度に保存していることを見いだした。本発明者等は、さらに、哺乳動物の脳においてサーカディアンペースメーカーとしての役割を担う領域である視交差上核における単離したマウス遺伝子の発現の解析を行った結果、該遺伝子の発現が実際にサーカディアン周期で変動することを見いだした。

## 【0007】

即ち、本発明は、哺乳動物のサーカディアン周期に関するタンパク質および

その遺伝子に関し、より具体的には、

- (1) 視交差上核 (SCN) においてサーカディアン周期で発現量が変動する哺乳動物由来のタンパク質、
- (2) 哺乳動物がヒトである、(1)に記載のタンパク質、
- (3) 哺乳動物がマウスである、(1)に記載のタンパク質、
- (4) 配列番号：1に記載のアミノ酸配列、または該アミノ酸配列において1若しくは数個のアミノ酸が置換、欠失、若しくは付加したアミノ酸配列からなり、視交差上核 (SCN) のサーカディアン周期形成に関与するタンパク質、
- (5) 配列番号：2に記載のアミノ酸配列、または該アミノ酸配列において1若しくは数個のアミノ酸が置換、欠失、若しくは付加したアミノ酸配列からなり、視交差上核 (SCN) のサーカディアン周期形成に関与するタンパク質、
- (6) 配列番号：3に記載のDNAまたは配列番号：3に記載のDNAとハイブリダイズするDNAがコードするタンパク質であって、視交差上核 (SCN) のサーカディアン周期形成に関与するタンパク質、
- (7) 配列番号：4に記載のDNAまたは配列番号：4に記載のDNAとハイブリダイズするDNAがコードするタンパク質であって、視交差上核 (SCN) のサーカディアン周期形成に関与するタンパク質、
- (8) (1) 乃至 (5) のいずれかに記載のタンパク質をコードするDNA、
- (9) 配列番号：3に記載のDNAまたは配列番号：3に記載のDNAとハイブリダイズするDNAであって、視交差上核 (SCN) のサーカディアン周期形成に関与するタンパク質をコードするDNA、
- (10) 配列番号：4に記載のDNAまたは配列番号：4に記載のDNAとハイブリダイズするDNAであって、視交差上核 (SCN) のサーカディアン周期形成に関与するタンパク質をコードするDNA、
- (11) (8) 乃至 (10) のいずれかに記載のDNAを含むベクター、
- (12) (8) 乃至 (10) のいずれかに記載のDNAを発現可能に保持する形質転換体、
- (13) (12) に記載の形質転換体を培養する工程を含む、(1) 乃至 (7) のいずれかに記載のタンパク質の生産方法、

に関する。

【0008】

なお、本発明において「サークルディアン周期」とは、生物の内分泌や体温・血圧・睡眠覚醒等の広範な行動に認められる約24時間周期の活動リズムをさす。

【0009】

【発明の実施の形態】

本発明のタンパク質は、哺乳動物の脳における主要なサークルディアンペースメーカーである視交叉上核 (SCN) (Moore, R.Y. & Eichler, V.B., *Brain Res.* 42, 201-216 (1972); Stephen, F.K. & Zucker, I., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 69, 1583-1586 (1972))において、その発現が自律的にサークルディアン周期で振動する。本発明のタンパク質に含まれるヒトおよびマウス由来のタンパク質のアミノ酸配列をそれぞれ配列番号：1と配列番号：2に示す。これら2つの哺乳動物タンパク質のアミノ酸配列はショウジョウバエのタンパク質 (period遺伝子産物) と最も高い相同意を示す (Citri, Y., et al., *Nature* 326, 42-47 (1987))。ショウジョウバエにおいては、period遺伝子が、運動活性および孵化行動のサークルディアンリズムの発現に必要である (Konopka, R.J. & Benzer, S., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 68, 2112-2116 (1971))。ハエ脳におけるそのmRNAおよびタンパク質のレベルの振動が、リズムを決定していると考えられている (Hardin, P.E., et al., *Nature* 343, 536-540 (1990); Zerr, D.M., et al., *J. Neurosci.* 10, 2749-2762 (1990))。これら2つの哺乳動物タンパク質は、遺伝学的研究および生化学的研究から、構造的、機能的に重要であることが示唆されているPASドメイン (Baylies, M.K. et al., *Nature* 326, 390-392 (1987); Saez, L. & Young, M.W., *Neuron* 17, 911-920 (1996))においてショウジョウバエのタンパク質と特に高い相同意を有する。

【0010】

最近、Kingらにより、bHLH-PAS-polyQポリペプチドをコードする哺乳動物クロックジーン「Clock」がクローニングされた (King, D.P., et al., *Cell* 89, 641-653 (1997); Antoch, M.P., et al., *Cell* 89, 655-667 (1997))。本発明のタンパク質は、サークルディアン時計システムにおいて、PAS-PAS相互作用を通じ

て「CLOCK」などの他の分子とダイマーを形成している可能性がある。

#### 【0011】

本発明のタンパク質は、遺伝子組み換え技術を利用した組換えタンパク質として、また天然のタンパク質として調製することが可能である。組換えタンパク質であれば、後述の本発明のタンパク質をコードするDNAで形質転換した細胞を培養することにより調製することが可能である。一方、天然のタンパク質であれば、例えば、上記本発明の組換えタンパク質を基に抗体を調製し、該抗体を適当な担体に結合させたアフィニティーカラムにより、脳、脾臓、腎臓、骨格筋、肝臓、肺、胎盤、心臓、脾臓、精巣などの体細胞組織から単離することが可能である。

#### 【0012】

また、当業者であれば、公知の方法を用いて配列番号：1に記載のタンパク質中のアミノ酸の置換などを適宜行い、配列番号：1または2に記載のタンパク質と実質的に同一のタンパク質を調製することが可能である。また、タンパク質のアミノ酸の変異は天然においても生じうる。このようにアミノ酸の置換、欠失、付加などにより配列番号：1または2に記載のタンパク質に対してアミノ酸配列が改変された改変体であって、視交差上核（SCN）のサーカディアン周期形成に関与するタンパク質もまた本発明のタンパク質に含まれる。当業者に公知のアミノ酸を改変する方法としては、例えば、ODA(Oligonucleotide-directed Dual Amber)-LA PCR法（Hashimoto-Gotoh T., et al. (1995) Gene 152 271-275、参照）が挙げられる。なお、アミノ酸の置換は、通常、10アミノ酸以内であり、好ましくは6アミノ酸以内であり、さらに好ましくは3アミノ酸以内である。

#### 【0013】

さらに、当業者にとっては周知技術であるハイブリダイゼーション技術（Church, G. M. & W. Gilbert (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. 81 1991-1995; Sambrook, J., et al. (1989) Molecular Cloning (2nd Ed.))などを用いて、配列番号：3または4に記載のDNA配列（またはその一部）を基に、他の生物からこれと相同意の高いDNAを単離して、該DNAから配列番号：1または2に記載のタンパク質と実質的に同一の機能を有するタンパク質を得ることも通常行いうることであ

る。このように配列番号：3または4に記載のDNA配列からなるDNAとハイブリダイズするDNAがコードするタンパク質であって、視交差上核（SCN）のサーカディアン周期形成に関与するタンパク質もまた本発明のタンパク質に含まれる。ハイブリダイズするDNAの由来となる他の動物、特に哺乳動物の例としては、例えば、ラット、イヌ、ネコ、サル、クジラ、ウシ、ブタ、ウマが挙げられる。なお、このような他の生物由来のタンパク質をコードするDNAは、通常、配列番号：3または4に記載のDNAと高い相同意を有する。高い相同意を有するとは、配列番号：3または4に記載のDNAと、少なくとも60%以上、好ましくは70%以上、さらに好ましくは80%以上、特に好ましくは90%以上の配列の同一性を有することをいう。このようなDNAを単離するためのハイブリダイゼーションは、例えば、6×SSPE、5×Denhardt's溶液、0.5%SDS、100 μg/ml変性サケ精子DNA、50%ホルムアミドという系で、通常は42°Cで、穏やかな条件としては32°Cで、厳しい条件としては65°Cで行うことができる。

#### 【0014】

また、本発明は、上記本発明のタンパク質をコードするDNAに関する。本発明のタンパク質をコードするDNAは、cDNAでも、ゲノムDNAでもよく、また合成DNAであってもよい。本発明のDNAは、例えば、本発明のタンパク質を組換えタンパク質として生産するために利用しうる。即ち、本発明のタンパク質をコードするDNA（例えば、配列番号：3または4に記載のDNA）を適当な発現ベクターに挿入し、該ベクターを適当な細胞に導入して得た形質転換体を培養し、発現させタンパク質を精製することにより本発明のタンパク質を組換えタンパク質として調製することが可能である。

#### 【0015】

組換えタンパク質の生産に用いる細胞としては、例えば、大腸菌、酵母、昆虫細胞、動物細胞などが好適に用いられる。これら細胞内で組換えタンパク質を発現させるために用いられるベクターとしては、それぞれ、pET系等、pAUR系等、バキュロウイルスベクター（pBlue Bac等）、CMVまたはRSVプロモーター系ベクターが挙げられる。

#### 【0016】

宿主細胞へのベクターの導入は、例えば、大腸菌および酵母ではエレクトロポレーション法、昆虫細胞および動物細胞ではリポソーム法等の方法により行うことができる。また、酵母には、酢酸リチウム法を用いることもできる。

## 【0017】

得られた形質転換体からの組換えタンパク質の精製は、例えば、イオン交換、ゲル濾過、抗Per抗体カラムを用いて行うことができる。

## 【0018】

本発明のタンパク質またはDNAは、サーカディアンリズムに関連する疾患、例えば、睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群、非24時間型睡眠覚醒症候群、不規則型睡眠覚醒障害、時差症候群（いわゆる時差ボケ）等の治療に適用可能である。また、深夜不規則労働者の労務および健康管理、痴呆症の夜間徘徊の予防等にも適用可能である。

## 【0019】

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に制限されるものではない。

## 【0020】

## 【実施例】

## 【実施例1】 perの哺乳動物ホモログの単離

perの哺乳動物ホモログを単離するため、本発明者らは、新規な方法、IMS (in tramodule scanning) -PCRを開発した。本方法の原理は、ヒトゲノムにおいて、短いポリペプチド断片（モチーフ）をコードする短いDNA配列領域（モジュール）が、長いゲノム距離にわたり散在しているという事実に基づいている。遺伝子全長が含まれるように充分な数の「モジュール内スキャニング（in tramodule scanning）」プライマーを用いると、PCRにより、その発現レベルに無関係に同じ頻度でモジュールをスクリーニングすることができる。

## 【0021】

遺伝学的研究および生化学的研究から、dPERのPASドメインが構造的、機能的に重要であることが示唆されている（Baylies, M.K. et al., Nature 326, 390-392 (1987); Saez, L. & Young, M.W., Neuron 17, 911-920 (1996)）。そこで、

本発明者らは、dPERのPAS-AリピートおよびPAS-Bリピート内の18種類のプライマー対を設計した(図1)。PAS-AリピートおよびPAS-Bリピートの縮重プライマー対の配列は、「GTGCTGGGCTACCCN(A/C)GNGA」、「CTGGGCTACCCCC(A/G)(A/G)GANATG」、「GGCTACCCCC(A/G)(A/G)GANATGTGG」、「CTGGGCT(A/T)CCTGCCNCA(A/G)」、「CTGGGCT(A/T)CCTGCCNCA(A/G)GA」、「GGCTACCTGCC(C/T)CA(A/G)GAN(C/T)」、「GCCCG(G/A)TCCTTCAG(G/A)TGNAC」、「TCCTCATG(A/G)TGCAC(A/G)(T/A)ANTC」、「ATGTCCTCATG(A/G)TG(C/G)AC(A/G)(A/T)A」、および「GACAC(A/G)TCCTCATG(A/G)TG(A/G)TA」である。なお、A/Gなどの記号はAとGの混合プライマーであることを示す。

#### 【0022】

相同なポリペプチドは分子内の対応する位置に共通の特徴を有するため、対応するアミノ酸配列をPCRプライマーの合成に用いた場合、PCR産物の長さは、それぞれのポリペプチドにおけるドメイン構造の場所に関する特徴を反映する。ヒト遺伝子におけるコドン(各3bp)およびエキソン(各平均100bp)の長さを考慮に入れ、3bpのラダーマーカー(53~113bp)を、一連のプライマーおよびpUC19を鑄型としたPCRにより合成した。この3bpのラダーマーカーおよび10bpのDNAラダーマーカー(BRL)の電気泳動像を図2に示す。マーカーをPCR産物と並べて非連続的な緩衝液系(Ito, T., Hohjoh, H. & Sakaki, Y., Electrophoresis 14, 278-282 (1993))で非変性PAGE(10%)ゲル上を泳動させた(図3)。

#### 【0023】

各PCR混合液(Sambrook, J., et al., *Molecular cloning (Cold Spring Harbor Laboratory, 1989)*)には、0.5μgのヒトゲノミックDNAが含まれていた。混合液を94℃で1分間インキュベートし、94℃で30秒、37℃で30秒、72℃で30秒を3サイクル行い、その後、94℃で30秒、45℃で30秒、72℃で30秒を25サイクル行った。

#### 【0024】

予測された長さのDNAバンドをクローニングし、その配列を決定した。あるプライマー対(ペプチド配列5'「GYLPQD」および3'「FVHHEDI」に対応)を用いたネスティッドPCRで、12個のバンド由来の33クローン(59~74bp)のうち、65bp

のクローンが特に6~21倍に増幅された。65bpの断片を含むゲノミックDNA配列には、全部で125アミノ酸からなるPAS-Bドメインに含まれる35アミノ酸残基をコードする106bpのエキソンが存在することが明らかとなった。対応するcDNAを単離し、ヒトPER (hPER) cDNAと名付けた。次に、hPERのcDNAをプローブとして用い、マウスホモログ (mPer) cDNAをクローニングした。決定した塩基配列を、hPERについては配列番号：3に、mPerについては配列番号：4にそれぞれ示す。hPER遺伝子およびmPer遺伝子は、FISHにより、それぞれ、2つの動物間でシンテニーの遺伝子座である17p12-13.1および11Bに位置することが示された。

#### 【0025】

hPERおよびmPerのcDNA配列には、それぞれ1290アミノ酸残基、1291アミノ酸残基をコードすると推定されるORFが含まれる（図5／hPER遺伝子産物の推定アミノ酸配列を配列番号：3に、mPer遺伝子産物の推定アミノ酸配列を配列番号：4にそれぞれ示す）。さらに、hPERとmPERとのアミノ酸配列の同一性の程度は92%であり、hPERおよびmPerが両種間で保存されていることは明らかである（図5）。BLASTプログラムを用いて重複のないアミノ酸データベースに対してホモロジー検索を行ったところ、2つの哺乳動物PERはdPER（タイプA）と最も高い相同意を示した（Citri, Y., et al., *Nature* 326, 42-47 (1987)）。哺乳動物PERとショウジョウウハエPERとの有意な相同意は、5つの領域に集中していた（図4および5）：I) N末端相同意領域（それぞれhPERおよびmPERの残基44~131）、II) PAS-A（両PERホモログの残基217~282）、III) PAS-B（両PERホモログの残基338~456）およびPAS-Bの直下流の配列（両PERホモログの残基457~485）、IV) per S変異（サーカディアン周期を短くする）が起こる部位（残基589）の下流領域に相当する短いセグメント（両PERホモログの残基624~645）、ならびにV) PER-C領域のC末端に相同意な領域（hPERの残基1006~1050、mPERの残基1005~1049）、それに続くセリン-グリシン (SG) リピート（hPERの残基1051~1072、mPERの残基1050~1071）、およびそれよりさらに下流の相同意配列（hPERの残基1073~1108、mPERの残基1072~1107）。これらの領域における相同意の程度は、それぞれ44%、47%、56%、64%、37%である（図4）。確かに、PERホモログのPAS領域（領域IIおよびIII）がdPERの対応する領域と最も関連性が高いが、他の領域も強い相同意を

示す。dPERにおいて、5つの構造ドメインおよび機能ドメインが同定されている：a) 核移行シグナル (NLS) (残基66~79) (Vosshall, L.B., et al., *Science* 263, 1606-1609 (1996))、b) dPERがTIMのNLSと相互作用するために必要なPASドメイン (残基233~490) (Saez, L. & Young, M.W., *Neuron* 17, 911-920 (1996))、c) PAS-Bリピートの下流領域に位置する細胞質移行ドメイン (CLD) (残基453~511) (Saez, L. & Young, M.W., *Neuron* 17, 911-920 (1996))、d) 自己ポリペプチドのPASドメインと相互作用するPER-C領域 (残基524~685) (Huang, Z.J., et al., *Science* 267, 1169-1172 (1995))、ならびにe) ショウジョウバエの種特異的な求愛歌のリズムを調節する、トレオニンーグリシン (TG) リピート (残基694~748) およびその直下流領域 (残基749~868) (Wheeler, D.A., et al., *Science* 251, 1082-1085 (1991))。このように、各哺乳動物PERにおけるNLS、PAS、CLD、PER-C内の2つの領域、ならびにTGリピートおよびその直C末端側のセグメントは、dPERと全く同一の順序で並んでいる。興味深いことに、PERホモログのC末端側の半分では、dPERのTGリピートが短いSGリピートで置き換わっている (図5)。PER-Cに隣接するこのセグメント、およびTGリピートのC末端側周辺に相同な配列は、dPERの本来の位置の約350残基下流に位置する (図4)。これらの領域も、ヒトおよびマウスで高度に保存されている (図5)。ショウジョウバエ種間で高度に保存されている6つのPERセグメント (C1~C6) が同定されている (図4) (Colot, H.V., et al., *EMBO J.* 7 3929-3937 (1988))。カイコガ (silkmoth) におけるPERホモログの場合と同様に、dPERに相同的な哺乳動物PERの部分は、dPERのC1~C3に相当する領域に集中している (図4) (Reppert, S. M., et al., *Neuron* 13, 1167-1176 (1994))。これらの発見に基づき、本発明者は、hPERおよびmPerがperの構造的ホモログであると結論づけた。

【0026】

[実施例2] hPERおよびmPerの発現

hPERおよびmPerの発現パターンを、ノーザンハイブリダイゼーションにより試験した。ノーザンハイブリダイゼーションは、ChurchおよびGilbertの方法 (Church, G. M. & Gilbert, W., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81, 1991-1995 (1984)) により行った。フィルターはClontech社から購入した。結果を、図6 (hPER)

および図7 (mPer) に示す。約4.6kbの転写産物が、試験した成人のヒトおよびマウスの組織全てに検出された。しかし、解糖系の酵素であり、どの細胞でも多量にかつ比較的恒常に発現しているG3PDH (Glycerol-3-phosphate dehydrogenase) 転写産物のレベルと比較したhPER/mPer転写産物のレベルは、同一ではなかった。ショウジョウバエにおいて、脳以外の多くの組織にperの発現が検出されていることから、この広範なhPER/mPer発現の分布は、驚くべきものではない (Liu, X., et al., *Genes Dev.* 2 228-238 (1988); Saez, L. & Young, M.W., *Mol. Cell. Biol.* 8 5378-5385 (1988))。

## 【0027】

## [実施例3] マウス脳におけるmPer cDNAの分布

マウス脳におけるmPer cDNAの分布を、インサイチューハイブリダイゼーションにより試験した。マウス脳の連続的な皮質切片 (40 μmの厚さ) は低温保持装置で調製した。インサイチューハイブリダイゼーションおよびmRNA定量の方法は、別に記載されている (Ban, Y., Shigeyoshi, Y., & Okamura, H., *J. Neurosci.* 17, 3920-3931 (1997))。ハイブリダイゼーションに用いた<sup>33</sup>Pで標識したプローブは、mPer cRNAの5'側のセンス鎖およびアンチセンス鎖であった (スクレオチド538~1752位; データは示していない)。<sup>14</sup>C-アクリル酸スタンダード (Amersham Inc. Plc.) を用いて相対光学濃度へと変換した後、画像解析装置 (MCID, Imaging Research Inc.) と連結したマイクロコンピューターを用いることにより、BioMaxフィルム (Kodak) 上の各切片の放射能を分析した。このデータをSCNと脳梁との等しい領域におけるシグナル強度間の差違に対して標準化した。SCNの吻側の端から尾側の端までの切片 (1匹のマウス当たり10個の切片) の光学濃度の強度を合計し、その合計をこの領域におけるmPer mRNA量の測定値とした。その結果、皮質構造および非皮質構造を含む脳の大部分の領域においてmPer転写産物の弱いシグナルが検出された。梨状皮質の錐体細胞層、尾状被殻の脳室周辺部、視床核の多く、および小脳皮質の顆粒層には、より強いmPer mRNAシグナルが検出された。驚くべきことに、脳における最も高いmPer発現レベルは、特別な時点においてSCNで観察された (図8および9; 以下に説明)。

## 【0028】

SCNにおけるmPer発現の時間依存性を調べるために、マウスを12h明／12h暗（LD）条件下に収容することにより、環境に同調させた。SCNにおけるmPer mRNAをインサイチューハイブリダイゼーションおよび競合RT-PCR法により定量した。競合RT-PCRは、以下のように行った。まず、マウス脳の切片（0.5mmの厚さ）を「Mouse Brain Matrix」（Neuroscience Inc.、東京）で調製した。顕微解剖用針（直径600μm）を用いて、立体顕微鏡下で、凍結切片からSCNを左右対称に打ち出した。全RNAを、SCN（n=4）からTRIZOL溶液（BRL）を用いて抽出し、DNaseI（Stratagene）で処理し、TRIAZOL LS溶液（BRL）を用いて精製した。「SUPERSCRIPT Preamplification System」（BRL）を約1μgのRNAの逆転写に用い、mPerおよびβ-アクチンのcDNAは競合PCR法により定量した。PCR産物を非変性PAGE（5.5%）ゲル上で泳動させ、「SYBR Green」（Molecular Probes）で染色した後、適当なバンド中のDNAを「FMBIOII fuluorimageanalyzer」（日立）で定量した。mPerおよびβ-アクチンの競合DNA断片は、各々のcDNAの内部欠失により構築した。mPer、mPer競合因子、β-アクチン、およびβ-アクチン競合因子は、それぞれ482bp、246bp、1228bp、1044bpであった。

### 【0029】

この2つの方法（インサイチューハイブリダイゼーションおよび競合RT-PCR法）により、LDにおける同様の振動プロフィールが得られた（図8および10；上）。mPer mRNAの量は、明条件でピークに達し（ZT4からZT8／なおZTは、図8～10のようにLD条件における時間を表す）、暗条件で最も低下した（ZT16からZT20）（図9；上）。さらに、恒常的な暗条件（DD）において、自由継続変動が起こり（図8および10；下）、mPer mRNAレベルはCT4からCT8（なおCTは、図8～10のようにDD条件における時間を表す）でピークに達し、CT16からCT20で最も低下した（図9；下）。このように、SCNにおけるmPer mRNAが、恒常的な暗条件下で、強力に、自律的に、サーチャン周期で発現することから、この遺伝子がサーチャンアンリズムペースメーカーとして機能していることが示唆される。SCNにおけるmPer mRNAのサーチャン周期変動は、この脳領域における神経の活動度と類似しており（Inouye, S-T. & Kawamura, H., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76, 5962-5966 (1979); Schwartz, W.J. & Gainer, H., Science 197, 1089-1092

(1977); Gillette, M.U. & Reppert, S.M., Brain Res. Bull. 19, 135-139 (1987))、mPer mRNAレベルは日中にピークに達し、夜中に最少となる。mPerがSCNにおける神経の活動度の調節因子として機能していることが考えられる。

### 【0030】

#### 【発明の効果】

本発明によりサーカディアン周期に関与する新規な哺乳動物タンパク質およびその遺伝子が提供された。本発明のタンパク質およびDNAは、哺乳動物において、サーカディアンリズム異常を正常化することができると考えられるため、サーカディアンリズムに関連する疾患、例えば、睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群、非24時間型睡眠覚醒症候群、不規則型睡眠覚醒障害、時差症候群（いわゆる時差ボケ）等を治療するために有効である。また、深夜不規則労働者の労務および健康管理、痴呆症の夜間徘徊等にも適用可能である。

【0031】

## 【配列表】

配列番号：1

配列の長さ：1290

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：タンパク質

配列

Met Ser Gly Pro Leu Glu Gly Ala Asp Gly Gly Gly Asp Pro Arg Pro

1 5 10 15

Gly Glu Ser Phe Cys Pro Gly Gly Val Pro Ser Pro Gly Pro Pro Gln

20 25 30

His Arg Pro Cys Pro Gly Pro Ser Leu Ala Asp Asp Thr Asp Ala Asn

35 40 45

Ser Asn Gly Ser Ser Gly Asn Glu Ser Asn Gly His Glu Ser Arg Gly

50 55 60

Ala Ser Gln Arg Ser Ser His Ser Ser Ser Gly Asn Gly Lys Asp

65 70 75 80

Ser Ala Leu Leu Glu Thr Thr Glu Ser Ser Lys Ser Thr Asn Ser Gln

85 90 95

Ser Pro Ser Pro Pro Ser Ser Ser Ile Ala Tyr Ser Leu Leu Ser Ala

100 105 110

Ser Ser Glu Gln Asp Asn Pro Ser Thr Ser Gly Cys Ser Ser Glu Gln

115 120 125

Ser Ala Arg Ala Arg Thr Gln Lys Glu Leu Met Thr Ala Leu Arg Glu

130 135 140

Leu Lys Leu Arg Leu Pro Pro Glu Arg Arg Gly Lys Gly Arg Ser Gly

145 150 155 160

Thr Leu Ala Thr Leu Gln Tyr Ala Leu Ala Cys Val Lys Gln Val Gln

165	170	175
Ala Asn Gln Glu Tyr Tyr Gln Gln Trp Ser Leu Glu Glu Gly Glu Pro		
180	185	190
Cys Ser Met Asp Met Ser Thr Tyr Thr Leu Glu Glu Leu Glu His Ile		
195	200	205
Thr Ser Glu Tyr Thr Leu Gln Asn Gln Asp Thr Phe Ser Val Ala Val		
210	215	220
Ser Phe Leu Thr Gly Arg Ile Val Tyr Ile Ser Glu Gln Ala Ala Val		
225	230	235
Leu Leu Arg Cys Lys Arg Asp Val Phe Arg Gly Thr Arg Phe Ser Glu		
245	250	255
Leu Leu Ala Pro Gln Asp Val Gly Val Phe Tyr Gly Ser Thr Ala Pro		
260	265	270
Ser Arg Leu Pro Thr Trp Gly Thr Gly Ala Ser Ala Gly Ser Gly Leu		
275	280	285
Arg Asp Phe Thr Gln Glu Lys Ser Val Phe Cys Arg Ile Arg Gly Gly		
290	295	300
Pro Asp Arg Asp Pro Gly Pro Arg Tyr Gln Pro Phe Arg Leu Thr Pro		
305	310	315
Tyr Val Thr Lys Ile Arg Val Ser Asp Gly Ala Pro Ala Gln Pro Cys		
325	330	335
Cys Leu Leu Ile Ala Glu Arg Ile His Ser Gly Tyr Glu Ala Pro Arg		
340	345	350
Ile Pro Pro Asp Lys Arg Ile Phe Thr Thr Arg His Thr Pro Ser Cys		
355	360	365
Leu Phe Gln Asp Val Asp Glu Arg Ala Ala Pro Leu Leu Gly Tyr Leu		
370	375	380
Pro Gln Asp Leu Leu Gly Ala Pro Val Leu Leu Phe Leu His Pro Glu		
385	390	395
400		

Asp Arg Pro Leu Met Leu Ala Ile His Lys Lys Ile Leu Gln Leu Ala  
 405 410 415  
 Gly Gln Pro Phe Asp His Ser Pro Ile Arg Phe Cys Ala Arg Asn Gly  
 420 425 430  
 Glu Tyr Val Thr Met Asp Thr Ser Trp Ala Gly Phe Val His Pro Trp  
 435 440 445  
 Ser Arg Lys Val Ala Phe Val Leu Gly Arg His Lys Val Arg Thr Ala  
 450 455 460  
 Pro Leu Asn Glu Asp Val Phe Thr Pro Pro Ala Pro Ser Pro Ala Pro  
 465 470 475 480  
 Ser Leu Asp Thr Asp Ile Gln Glu Leu Ser Glu Gln Ile His Arg Leu  
 485 490 495  
 Leu Leu Gln Pro Val His Ser Pro Ser Pro Thr Gly Leu Cys Gly Val  
 500 505 510  
 Gly Ala Val Thr Ser Pro Gly Pro Leu His Ser Pro Gly Ser Ser Ser  
 515 520 525  
 Asp Ser Asn Gly Gly Asp Ala Glu Gly Pro Gly Pro Pro Ala Pro Val  
 530 535 540  
 Thr Phe Gln Gln Ile Cys Lys Asp Val His Leu Val Lys His Gln Gly  
 545 550 555 560  
 Gln Gln Leu Phe Ile Glu Ser Arg Ala Arg Pro Gln Ser Arg Pro Arg  
 565 570 575  
 Leu Pro Ala Thr Gly Thr Phe Lys Ala Lys Ala Leu Pro Cys Gln Ser  
 580 585 590  
 Pro Asp Pro Glu Leu Glu Ala Gly Ser Ala Pro Val Gln Ala Pro Leu  
 595 600 605  
 Ala Leu Val Pro Glu Glu Ala Glu Arg Lys Glu Ala Ser Ser Cys Ser  
 610 615 620  
 Tyr Gln Gln Ile Asn Cys Leu Asp Ser Ile Leu Arg Tyr Leu Glu Ser

625	630	635	640
Cys Asn Leu Pro Ser Thr Thr Lys Arg Lys Cys Ala Ser Ser Ser			
645	650	655	
Tyr Thr Thr Ser Ser Ala Ser Asp Asp Asp Arg Gln Arg Thr Gly Pro			
660	665	670	
Val Ser Val Gly Thr Lys Lys Asp Pro Pro Ser Ala Ala Leu Ser Gly			
675	680	685	
Glu Gly Ala Thr Pro Arg Lys Glu Pro Val Val Gly Gly Thr Leu Ser			
690	695	700	
Pro Leu Ala Leu Ala Asn Lys Ala Glu Ser Val Val Ser Val Thr Ser			
705	710	715	720
Gln Cys Ser Phe Ser Ser Thr Ile Val His Val Gly Asp Lys Lys Pro			
725	730	735	
Pro Glu Ser Asp Ile Ile Met Met Glu Asp Leu Pro Gly Leu Ala Pro			
740	745	750	
Gly Pro Ala Pro Ser Pro Ala Pro Ser Pro Thr Val Ala Pro Asp Pro			
755	760	765	
Ala Pro Asp Ala Tyr Arg Pro Val Gly Leu Thr Lys Ala Val Leu Ser			
770	775	780	
Leu His Thr Gln Lys Glu Glu Gln Ala Phe Leu Ser Arg Phe Arg Asp			
785	790	795	800
Leu Gly Arg Leu Arg Gly Leu Asp Ser Ser Ser Thr Ala Pro Ser Ala			
805	810	815	
Leu Gly Glu Arg Gly Cys His His Gly Pro Ala Pro Pro Ser Arg Arg			
820	825	830	
His His Cys Arg Ser Lys Ala Lys Arg Ser Arg His His Gln Asn Pro			
835	840	845	
Arg Ala Glu Ala Pro Cys Tyr Val Ser His Pro Ser Pro Val Pro Pro			
850	855	860	

Ser Thr Pro Trp Pro Thr Pro Pro Ala Thr Thr Pro Phe Pro Ala Val  
 865 870 875 880  
 Val Gln Pro Tyr Pro Leu Pro Val Phe Ser Pro Arg Gly Gly Pro Gln  
 885 890 895  
 Pro Leu Pro Pro Ala Pro Thr Ser Val Pro Pro Ala Ala Phe Pro Ala  
 900 905 910  
 Pro Leu Val Thr Pro Met Val Ala Leu Val Leu Pro Asn Tyr Leu Phe  
 915 920 925  
 Pro Thr Pro Ser Ser Tyr Pro Tyr Gly Ala Leu Gln Thr Pro Ala Glu  
 930 935 940  
 Gly Pro Pro Thr Pro Ala Ser His Ser Pro Ser Pro Ser Leu Pro Ala  
 945 950 955 960  
 Leu Pro Pro Ser Pro Pro His Arg Pro Asp Ser Pro Leu Phe Asn Ser  
 965 970 975  
 Arg Cys Ser Ser Pro Leu Gln Leu Asn Leu Leu Gln Leu Glu Glu Leu  
 980 985 990  
 Pro Arg Ala Glu Gly Ala Ala Val Ala Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala  
 995 1000 1005  
 Gly Pro Pro Pro Pro Ser Ala Glu Ala Ala Glu Pro Glu Ala Arg Leu  
 1010 1015 1020  
 Ala Glu Val Thr Glu Ser Ser Asn Gln Asp Ala Leu Ser Gly Ser Ser  
 1025 1030 1035 1040  
 Asp Leu Leu Glu Leu Leu Leu Gln Glu Asp Ser Arg Ser Gly Thr Gly  
 1045 1050 1055  
 Ser Ala Ala Ser Gly Ser Leu Gly Ser Gly Leu Gly Ser Gly Ser Gly  
 1060 1065 1070  
 Ser Gly Ser His Glu Gly Gly Ser Thr Ser Ala Ser Ile Thr Arg Ser  
 1075 1080 1085  
 Ser Gln Ser Ser His Thr Ser Lys Tyr Phe Gly Ser Ile Asp Ser Ser

1090	1095	1100
Glu Ala Glu Ala Gly Ala Ala Arg Gly Gly Ala Glu Pro Gly Asp Gln		
1105	1110	1115
Val Ile Lys Tyr Val Leu Gln Asp Pro Ile Trp Leu Leu Met Ala Asn		
1125	1130	1135
Ala Asp Gln Arg Val Met Met Thr Tyr Gln Val Pro Ser Arg Asp Met		
1140	1145	1150
Thr Ser Val Leu Lys Gln Asp Arg Glu Arg Leu Arg Ala Met Gln Lys		
1155	1160	1165
Gln Gln Pro Arg Phe Ser Glu Asp Gln Arg Arg Glu Leu Gly Ala Val		
1170	1175	1180
His Ser Trp Val Arg Lys Gly Gln Leu Pro Arg Ala Leu Asp Val Met		
1185	1190	1195
Ala Cys Val Asp Cys Gly Ser Ser Thr Gln Asp Pro Gly His Pro Asp		
1205	1210	1215
Asp Pro Leu Phe Ser Glu Leu Asp Gly Leu Gly Leu Glu Pro Met Glu		
1220	1225	1230
Glu Gly Gly Glu Gln Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Glu Gly		
1235	1240	1245
Glu Gly Cys Glu Glu Ala Gln Gly Gly Ala Lys Ala Ser Ser Ser Gln		
1250	1255	1260
Asp Leu Ala Met Glu Glu Glu Glu Gly Arg Ser Ser Ser Ser Pro		
1265	1270	1275
Ala Leu Pro Thr Ala Gly Asn Cys Thr Ser		
1285	1290	

配列番号：2

配列の長さ：1291

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：タンパク質

配列

Met Ser Gly Pro Leu Glu Gly Ala Asp Gly Gly Asp Pro Arg Pro  
 1 5 10 15  
 Gly Glu Pro Phe Cys Pro Gly Gly Val Pro Ser Pro Gly Ala Pro Gln  
 20 25 30  
 His Arg Pro Cys Pro Gly Pro Ser Leu Ala Asp Asp Thr Asp Ala Asn  
 35 40 45  
 Ser Asn Gly Ser Ser Gly Asn Glu Ser Asn Gly Pro Glu Ser Arg Gly  
 50 55 60  
 Ala Ser Gln Arg Ser Ser His Ser Ser Ser Gly Asn Gly Lys Asp  
 65 70 75 80  
 Ser Ala Leu Leu Glu Thr Thr Glu Ser Ser Lys Ser Thr Asn Ser Gln  
 85 90 95  
 Ser Pro Ser Pro Pro Ser Ser Ile Ala Tyr Ser Leu Leu Ser Ala  
 100 105 110  
 Ser Ser Glu Gln Asp Asn Pro Ser Thr Ser Gly Cys Ser Ser Glu Gln  
 115 120 125  
 Ser Ala Arg Ala Arg Thr Gln Lys Glu Leu Met Thr Ala Leu Arg Glu  
 130 135 140  
 Leu Lys Leu Arg Leu Pro Pro Glu Arg Arg Gly Lys Gly Arg Ser Gly  
 145 150 155 160  
 Thr Leu Ala Thr Leu Gln Tyr Ala Leu Ala Cys Val Lys Gln Val Gln  
 165 170 175  
 Ala Asn Gln Glu Tyr Tyr Gln Gln Trp Ser Leu Glu Glu Gly Glu Pro  
 180 185 190  
 Cys Ala Met Asp Met Ser Thr Tyr Thr Leu Glu Glu Leu Glu His Ile  
 195 200 205  
 Thr Ser Glu Tyr Thr Leu Arg Asn Gln Asp Thr Phe Ser Val Ala Val

210	215	220
Ser Phe Leu Thr Gly Arg Ile Val Tyr Ile Ser Glu Gln Ala Gly Val		
225	230	235
Leu Leu Arg Cys Lys Arg Asp Val Phe Arg Gly Ala Arg Phe Ser Glu		
245	250	255
Leu Leu Ala Pro Gln Asp Val Gly Val Phe Tyr Gly Ser Thr Thr Pro		
260	265	270
Ser Arg Leu Pro Thr Trp Gly Thr Gly Thr Ser Ala Gly Ser Gly Leu		
275	280	285
Lys Asp Phe Thr Gln Glu Lys Ser Val Phe Cys Arg Ile Arg Gly Gly		
290	295	300
Pro Asp Arg Asp Pro Gly Pro Arg Tyr Gln Pro Phe Arg Leu Thr Pro		
305	310	315
Tyr Val Thr Lys Ile Arg Val Ser Asp Gly Ala Pro Ala Gln Pro Cys		
325	330	335
Cys Leu Leu Ile Ala Glu Arg Ile His Ser Gly Tyr Glu Ala Pro Arg		
340	345	350
Ile Pro Pro Asp Lys Arg Ile Phe Thr Thr Arg His Thr Pro Ser Cys		
355	360	365
Leu Phe Gln Asp Val Asp Glu Arg Ala Ala Pro Leu Leu Gly Tyr Leu		
370	375	380
Pro Gln Asp Leu Leu Gly Ala Pro Val Leu Leu Phe Leu His Pro Glu		
385	390	395
Asp Arg Pro Leu Met Leu Ala Ile His Lys Lys Ile Leu Gln Leu Ala		
405	410	415
Gly Gln Pro Phe Asp His Ser Pro Ile Arg Phe Cys Ala Arg Asn Gly		
420	425	430
Glu Tyr Val Thr Met Asp Thr Ser Trp Ala Gly Phe Val His Pro Trp		
435	440	445

Ser Arg Lys Val Ala Phe Val Leu Gly Arg His Lys Val Arg Thr Ala  
 450 455 460  
 Pro Leu Asn Glu Asp Val Phe Thr Pro Pro Ala Pro Ser Pro Ala Pro  
 465 470 475 480  
 Ser Leu Asp Ser Asp Ile Gln Glu Leu Ser Glu Gln Ile His Arg Leu  
 485 490 495  
 Leu Leu Gln Pro Val His Ser Ser Pro Thr Gly Leu Cys Gly Val  
 500 505 510  
 Gly Pro Leu Met Ser Pro Gly Pro Leu His Ser Pro Gly Ser Ser Ser  
 515 520 525  
 Asp Ser Asn Gly Gly Asp Ala Glu Gly Pro Gly Pro Pro Ala Pro Val  
 530 535 540  
 Thr Phe Gln Gln Ile Cys Lys Asp Val His Leu Val Lys His Gln Gly  
 545 550 555 560  
 Gln Gln Leu Phe Ile Glu Ser Arg Ala Lys Pro Pro Pro Arg Pro Arg  
 565 570 575  
 Leu Leu Ala Thr Gly Thr Phe Lys Ala Lys Val Leu Pro Cys Gln Ser  
 580 585 590  
 Pro Asn Pro Glu Leu Glu Val Ala Pro Val Pro Asp Gln Ala Ser Leu  
 595 600 605  
 Ala Leu Ala Pro Glu Glu Pro Glu Arg Lys Glu Thr Ser Gly Cys Ser  
 610 615 620  
 Tyr Gln Gln Ile Asn Cys Leu Asp Ser Ile Leu Arg Tyr Leu Glu Ser  
 625 630 635 640  
 Cys Asn Ile Pro Ser Thr Thr Lys Arg Lys Cys Ala Ser Ser Ser Ser  
 645 650 655  
 Tyr Thr Ala Ser Ser Ala Ser Asp Asp Asp Lys Gln Arg Ala Gly Pro  
 660 665 670  
 Val Pro Val Gly Ala Lys Lys Asp Pro Ser Ser Ala Met Leu Ser Gly

675	680	685
Glu Gly Ala Thr Pro Arg Lys Glu Pro Val Val Gly Gly Thr Leu Ser		
690	695	700
Pro Leu Ala Leu Ala Asn Lys Ala Glu Ser Val Val Ser Val Thr Ser		
705	710	715
Gln Cys Ser Phe Ser Ser Thr Ile Val His Val Gly Asp Lys Lys Pro		
725	730	735
Pro Glu Ser Asp Ile Ile Met Met Glu Asp Leu Pro Gly Leu Ala Pro		
740	745	750
Gly Pro Ala Pro Ser Pro Ala Pro Ser Pro Thr Val Ala Pro Asp Pro		
755	760	765
Thr Pro Asp Ala Tyr Arg Pro Val Gly Leu Thr Lys Ala Val Leu Ser		
770	775	780
Leu His Thr Gln Lys Glu Glu Gln Ala Phe Leu Asn Arg Phe Arg Asp		
785	790	795
Leu Gly Arg Leu Arg Gly Leu Asp Thr Ser Ser Val Ala Pro Ser Ala		
805	810	815
Pro Gly Cys His His Gly Pro Ile Pro Pro Gly Arg Arg His His Cys		
820	825	830
Arg Ser Lys Ala Lys Arg Ser Arg His His His His Gln Thr Pro Arg		
835	840	845
Pro Glu Thr Pro Cys Tyr Val Ser His Pro Ser Pro Val Pro Ser Ser		
850	855	860
Gly Pro Trp Pro Pro Pro Pro Ala Thr Thr Pro Phe Pro Ala Met Val		
865	870	875
Gln Pro Tyr Pro Leu Pro Val Phe Ser Pro Arg Gly Gly Pro Gln Pro		
885	890	895
Leu Pro Pro Ala Pro Thr Ser Val Ser Pro Ala Thr Phe Pro Ser Pro		
900	905	910

Leu Val Thr Pro Met Val Ala Leu Val Leu Pro Asn Tyr Leu Phe Pro  
 915 920 925  
 Thr Pro Pro Ser Tyr Pro Tyr Gly Val Ser Gln Ala Pro Val Glu Gly  
 930 935 940  
 Pro Pro Thr Pro Ala Ser His Ser Pro Ser Pro Ser Leu Pro Pro Pro  
 945 950 955 960  
 Pro Leu Ser Pro Pro His Arg Pro Asp Ser Pro Leu Phe Asn Ser Arg  
 965 970 975  
 Cys Ser Ser Pro Leu Gln Leu Asn Leu Leu Gln Leu Glu Ser Pro  
 980 985 990  
 Arg Thr Glu Gly Gly Ala Ala Ala Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Gly  
 995 1000 1005  
 Pro Leu Pro Pro Ser Glu Glu Thr Ala Glu Pro Glu Ala Arg Leu Val  
 1010 1015 1020  
 Glu Val Thr Glu Ser Ser Asn Gln Asp Ala Leu Ser Gly Ser Ser Asp  
 1025 1030 1035 1040  
 Leu Leu Glu Leu Leu Gln Glu Asp Ser Arg Ser Gly Thr Gly Ser  
 1045 1050 1055  
 Ala Ala Ser Gly Ser Leu Gly Ser Gly Leu Gly Ser Gly Ser  
 1060 1065 1070  
 Gly Ser His Glu Gly Gly Ser Thr Ser Ala Ser Ile Thr Arg Ser Ser  
 1075 1080 1085  
 Gln Ser Ser His Thr Ser Lys Tyr Phe Gly Ser Ile Asp Ser Ser Glu  
 1090 1095 1100  
 Ala Glu Ala Gly Ala Ala Arg Ala Arg Thr Glu Pro Gly Asp Gln Val  
 1105 1110 1115 1120  
 Ile Lys Cys Val Leu Gln Asp Pro Ile Trp Leu Leu Met Ala Asn Ala  
 1125 1130 1135  
 Asp Gln Arg Val Met Met Thr Tyr Gln Val Pro Ser Arg Asp Ala Ala

1140	1145	1150
Ser Val Leu Lys Gln Asp Arg Glu Arg Leu Arg Ala Met Gln Lys Gln		
1155	1160	1165
Gln Pro Arg Phe Ser Glu Asp Gln Arg Arg Glu Leu Gly Ala Val His		
1170	1175	1180
Ser Trp Val Arg Lys Gly Gln Leu Pro Arg Ala Leu Asp Val Met Ala		
1185	1190	1195
Cys Val Asp Cys Gly Ser Ser Val Gln Asp Pro Gly His Ser Asp Asp		
1205	1210	1215
Pro Leu Phe Ser Glu Leu Asp Gly Leu Gly Leu Glu Pro Met Glu Glu		
1220	1225	1230
Gly Gly Gly Glu Gly Gly Cys Gly Val Gly Gly Gly Gly Asp		
1235	1240	1245
Gly Gly Glu Glu Ala Gln Thr Gln Ile Gly Ala Lys Gly Ser Ser Ser		
1250	1255	1260
Gln Asp Ser Ala Met Glu Glu Glu Gln Gly Gly Ser Ser Ser		
1265	1270	1275
Pro Ala Leu Pro Ala Glu Glu Asn Ser Thr Ser		
1285	1290	

配列番号 : 3

配列の長さ : 3873

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : cDNA to mRNA

配列の特徴

特徴を表す記号 : CDS

存在位置 : 1..3873

特徴を決定した方法 : P

## 配列

ATG	AGT	GGC	CCC	CTA	GAA	GGG	GCT	GAT	GGG	GGA	GGG	GAC	CCC	AGG	CCT	48
Met	Ser	Gly	Pro	Leu	Glu	Gly	Ala	Asp	Gly	Gly	Gly	Asp	Pro	Arg	Pro	
1	5							10					15			
GGG	GAA	TCA	TTT	TGT	CCT	GGG	GGC	GTC	CCA	TCC	CCT	GGG	CCC	CCA	CAG	96
Gly	Glu	Ser	Phe	Cys	Pro	Gly	Gly		Val	Pro	Ser	Pro	Gly	Pro	Pro	Gln
								20		25			30			
CAC	CGG	CCT	TGC	CCA	GGC	CCC	AGC	CTG	GCC	GAT	GAC	ACC	GAT	GCC	AAC	144
His	Arg	Pro	Cys	Pro	Gly	Pro	Ser	Leu	Ala	Asp	Asp	Thr	Asp	Ala	Asn	
								35		40			45			
AGC	AAT	GGT	TCA	AGT	GGC	AAT	GAG	TCC	AAC	GGG	CAT	GAG	TCT	AGA	GGC	192
Ser	Asn	Gly	Ser	Ser	Gly	Asn	Glu	Ser	Asn	Gly	His	Glu	Ser	Arg	Gly	
	50						55				60					
GCA	TCT	CAG	CGG	AGC	TCA	CAC	AGC	TCC	TCC	TCA	GGC	AAC	GGC	AAG	GAC	240
Ala	Ser	Gln	Arg	Ser	Ser	His	Ser	Ser	Ser	Ser	Gly	Asn	Gly	Lys	Asp	
	65				70				75			80				
TCA	GCC	CTG	CTG	GAG	ACC	ACT	GAG	AGC	AGC	AAG	AGC	ACA	AAC	TCT	CAG	288
Ser	Ala	Leu	Leu	Glu	Thr	Thr	Glu	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Asn	Ser	Gln	
					85			90				95				
AGC	CCA	TCC	CCA	CCC	AGC	AGT	TCC	ATT	GCC	TAC	AGC	CTC	CTG	AGT	GCC	336
Ser	Pro	Ser	Pro	Pro	Ser	Ser	Ser	Ile	Ala	Tyr	Ser	Leu	Leu	Ser	Ala	
					100			105			110					
AGC	TCA	GAG	CAG	GAC	AAC	CCG	TCC	ACC	AGT	GGC	TGC	AGC	AGT	GAA	CAG	384
Ser	Ser	Glu	Gln	Asp	Asn	Pro	Ser	Thr	Ser	Gly	Cys	Ser	Ser	Glu	Gln	
						115		120			125					
TCA	GCC	CGG	GCA	AGG	ACT	CAG	AAG	GAA	CTC	ATG	ACA	GCA	CTT	CGA	GAG	432
Ser	Ala	Arg	Ala	Arg	Thr	Gln	Lys	Glu	Leu	Met	Thr	Ala	Leu	Arg	Glu	
					130			135			140					
CTC	AAG	CTT	CGA	CTG	CCG	CCA	GAG	CGC	CGG	GGC	AAG	GCC	CGC	TCT	GGG	480

Leu Lys Leu Arg Leu Pro Pro Glu Arg Arg Gly Lys Gly Arg Ser Gly  
 145 150 155 160  
 ACC CTG GCC ACG CTG CAG TAC GCA CTG GCC TGT GTC AAG CAG GTG CAG 528  
 Thr Leu Ala Thr Leu Gln Tyr Ala Leu Ala Cys Val Lys Gln Val Gln  
 165 170 175  
 GCC AAC CAG GAA TAC TAC CAG CAG TGG AGC CTG GAG GAG GGC GAG CCT 576  
 Ala Asn Gln Glu Tyr Tyr Gln Gln Trp Ser Leu Glu Glu Gly Glu Pro  
 180 185 190  
 TGC TCC ATG GAC ATG TCC ACC TAT ACC CTG GAG GAG CTG GAG CAC ATC 624  
 Cys Ser Met Asp Met Ser Thr Tyr Thr Leu Glu Glu Leu Glu His Ile  
 195 200 205  
 ACG TCT GAG TAC ACA CTT CAG AAC CAG GAT ACC TTC TCA GTG GCT GTC 672  
 Thr Ser Glu Tyr Thr Leu Gln Asn Gln Asp Thr Phe Ser Val Ala Val  
 210 215 220  
 TCC TTC CTG ACG GGC CGA ATC GTC TAC ATT TCG GAG CAG GCA GCC GTC 720  
 Ser Phe Leu Thr Gly Arg Ile Val Tyr Ile Ser Glu Gln Ala Ala Val  
 225 230 235 240  
 CTG CTG CGT TGC AAG CGG GAC GTG TTC CGG GGT ACC CGC TTC TCT GAG 768  
 Leu Leu Arg Cys Lys Arg Asp Val Phe Arg Gly Thr Arg Phe Ser Glu  
 245 250 255  
 CTC CTG GCT CCC CAG GAT GTG GGA GTC TTC TAT GGT TCC ACT GCT CCA 816  
 Leu Leu Ala Pro Gln Asp Val Gly Val Phe Tyr Gly Ser Thr Ala Pro  
 260 265 270  
 TCT CGC CTG CCC ACC TGG GGC ACA GGG GCC TCA GCA GGT TCA GGC CTC 864  
 Ser Arg Leu Pro Thr Trp Gly Thr Gly Ala Ser Ala Gly Ser Gly Leu  
 275 280 285  
 AGG GAC TTT ACC CAG GAG AAG TCC GTC TTC TGC CGT ATC AGA GGA GGT 912  
 Arg Asp Phe Thr Gln Glu Lys Ser Val Phe Cys Arg Ile Arg Gly Gly  
 290 295 300

CCT GAC CGG GAT CCA GGG CCT CGG TAC CAG CCA TTC CGC CTA ACC CCG	960
Pro Asp Arg Asp Pro Gly Pro Arg Tyr Gln Pro Phe Arg Leu Thr Pro	
305 310 315 320	
TAT GTG ACC AAG ATC CGG GTC TCA GAT GGG GCC CCT GCA CAG CCG TGC	1008
Tyr Val Thr Lys Ile Arg Val Ser Asp Gly Ala Pro Ala Gln Pro Cys	
325 330 335	
TGC CTG CTG ATT GCA GAG CGC ATC CAT TCG GGT TAC GAA GCT CCC CGG	1056
Cys Leu Leu Ile Ala Glu Arg Ile His Ser Gly Tyr Glu Ala Pro Arg	
340 345 350	
ATA CCC CCT GAC AAG AGG ATT TTC ACT ACG CGG CAC ACA CCC AGC TGC	1104
Ile Pro Pro Asp Lys Arg Ile Phe Thr Thr Arg His Thr Pro Ser Cys	
355 360 365	
CTC TTC CAG GAT GTG GAT GAA AGG GCT GCC CCC CTG CTG GGC TAC CTG	1152
Leu Phe Gln Asp Val Asp Glu Arg Ala Ala Pro Leu Leu Gly Tyr Leu	
370 375 380	
CCC CAG GAC CTC CTG GGG GCC CCA GTG CTC CTG TTC CTG CAT CCT GAG	1200
Pro Gln Asp Leu Leu Gly Ala Pro Val Leu Leu Phe Leu His Pro Glu	
385 390 395 400	
GAC CGA CCC CTC ATG CTG GCT ATC CAC AAG AAG ATT CTG CAG TTG GCG	1248
Asp Arg Pro Leu Met Leu Ala Ile His Lys Lys Ile Leu Gln Leu Ala	
405 410 415	
GGC CAG CCC TTT GAC CAC TCC CCT ATC CGC TTC TGT GCC CGC AAC GGG	1296
Gly Gln Pro Phe Asp His Ser Pro Ile Arg Phe Cys Ala Arg Asn Gly	
420 425 430	
GAG TAT GTC ACC ATG GAC ACC AGC TGG GCT GGC TTT GTG CAC CCC TGG	1344
Glu Tyr Val Thr Met Asp Thr Ser Trp Ala Gly Phe Val His Pro Trp	
435 440 445	
AGC CGC AAG GTA GCC TTC GTG TTG GGC CGC CAC AAA GTA CGC ACG GCC	1392
Ser Arg Lys Val Ala Phe Val Leu Gly Arg His Lys Val Arg Thr Ala	

450	455	460	
CCC CTG AAT GAG GAC GTG TTC ACT CCC CCG GCC CCC AGC CCA GCT CCC			1440
Pro Leu Asn Glu Asp Val Phe Thr Pro Pro Ala Pro Ser Pro Ala Pro			
465	470	475	480
TCC CTG GAC ACT GAT ATC CAG GAG CTG TCA GAG CAG ATC CAC CGG CTG			1488
Ser Leu Asp Thr Asp Ile Gln Glu Leu Ser Glu Gln Ile His Arg Leu			
485	490	495	
CTG CTG CAG CCC GTC CAC AGC CCC AGC CCC ACG GGA CTC TGT GGA GTC			1536
Leu Leu Gln Pro Val His Ser Pro Ser Pro Thr Gly Leu Cys Gly Val			
500	505	510	
GGC GCC GTG ACA TCC CCA GGC CCT CTC CAC AGC CCT GGG TCC TCC AGT			1584
Gly Ala Val Thr Ser Pro Gly Pro Leu His Ser Pro Gly Ser Ser Ser			
515	520	525	
GAT AGC AAC GGG GGT GAT GCA GAG GGG CCT GGG CCT CCT GCG CCA GTG			1632
Asp Ser Asn Gly Gly Asp Ala Glu Gly Pro Gly Pro Pro Ala Pro Val			
530	535	540	
ACT TTC CAG CAG ATC TGT AAG GAT GTG CAT CTG GTG AAG CAC CAG GGC			1680
Thr Phe Gln Gln Ile Cys Lys Asp Val His Leu Val Lys His Gln Gly			
545	550	555	560
CAG CAG CTT TTT ATT GAG TCT CGG GCC CGG CCT CAG TCC CGG CCC CGC			1728
Gln Gln Leu Phe Ile Glu Ser Arg Ala Arg Pro Gln Ser Arg Pro Arg			
565	570	575	
CTC CCT GCT ACA GGC ACG TTC AAG GCC AAG GCC CTT CCC TGC CAA TCC			1776
Leu Pro Ala Thr Gly Thr Phe Lys Ala Lys Ala Leu Pro Cys Gln Ser			
580	585	590	
CCA GAC CCA GAG CTG GAG GCG GGT TCT GCT CCC GTC CAG GCC CCA CTA			1824
Pro Asp Pro Glu Leu Glu Ala Gly Ser Ala Pro Val Gln Ala Pro Leu			
595	600	605	
GCC TTG GTC CCT GAG GAG GCC GAG AGG AAA GAA GCC TCC AGC TGC TCC			1872

Ala Leu Val Pro Glu Glu Ala Glu Arg Lys Glu Ala Ser Ser Cys Ser  
 610 615 620  
 TAC CAG CAG ATC AAC TGC CTG GAC AGC ATC CTC AGG TAC CTG GAG AGC 1920  
 Tyr Gln Gln Ile Asn Cys Leu Asp Ser Ile Leu Arg Tyr Leu Glu Ser  
 625 630 635 640  
 TGC AAC CTC CCC AGC ACC ACT AAG CGT AAA TGT GCC TCC TCC TCC 1968  
 Cys Asn Leu Pro Ser Thr Thr Lys Arg Lys Cys Ala Ser Ser Ser Ser  
 645 650 655  
 TAT ACC ACC TCC TCA GCC TCT GAC GAC AGG CAG AGG ACA GGT CCA 2016  
 Tyr Thr Thr Ser Ser Ala Ser Asp Asp Asp Arg Gln Arg Thr Gly Pro  
 660 665 670  
 GTC TCT GTG GGG ACC AAG AAA GAT CCG CCG TCA GCA GCG CTG TCT GGG 2064  
 Val Ser Val Gly Thr Lys Lys Asp Pro Pro Ser Ala Ala Leu Ser Gly  
 675 680 685  
 GAG GGG GCC ACC CCA CGG AAG GAG CCA GTG GTG GGA GGC ACC CTG AGC 2112  
 Glu Gly Ala Thr Pro Arg Lys Glu Pro Val Val Gly Gly Thr Leu Ser  
 690 695 700  
 CCG CTC GCC CTG GCC AAT AAG GCG GAG AGT GTG GTG TCC GTC ACC AGT 2160  
 Pro Leu Ala Leu Ala Asn Lys Ala Glu Ser Val Val Ser Val Thr Ser  
 705 710 715 720  
 CAG TGT AGC TTC AGC TCC ACC ATC GTC CAT GTG GGA GAC AAG AAG CCC 2208  
 Gln Cys Ser Phe Ser Ser Thr Ile Val His Val Gly Asp Lys Lys Pro  
 725 730 735  
 CCG GAG TCG GAC ATC ATC ATG ATG GAG GAC CTG CCT GGC CTA GCC CCA 2256  
 Pro Glu Ser Asp Ile Ile Met Met Glu Asp Leu Pro Gly Leu Ala Pro  
 740 745 750  
 GGC CCA GCC CCC AGC CCA GCC CCC AGC CCC ACA GTA GCC CCT GAC CCA 2304  
 Gly Pro Ala Pro Ser Pro Ala Pro Ser Pro Thr Val Ala Pro Asp Pro  
 755 760 765

GCC CCA GAC GCC TAC CGT CCA GTG GGG CTG ACC AAG GCC GTG CTG TCC	2352
Ala Pro Asp Ala Tyr Arg Pro Val Gly Leu Thr Lys Ala Val Leu Ser	
770 775 780	
CTG CAC ACA CAG AAG GAA GAG CAA GCC TTC CTC AGC CGC TTC CGA GAC	2400
Leu His Thr Gln Lys Glu Glu Gln Ala Phe Leu Ser Arg Phe Arg Asp	
785 790 795 800	
CTG GGC AGG CTG CGT GGA CTC GAC AGC TCT TCC ACA GCT CCC TCA GCC	2448
Leu Gly Arg Leu Arg Gly Leu Asp Ser Ser Ser Thr Ala Pro Ser Ala	
805 810 815	
CTT GGC GAG CGA GGC TGC CAC CAC GGC CCC GCA CCC CCA AGC CGC CGA	2496
Leu Gly Glu Arg Gly Cys His His Gly Pro Ala Pro Pro Ser Arg Arg	
820 825 830	
CAC CAC TGC CGA TCC AAA GCC AAG CGC TCA CGC CAC CAC CAG AAC CCT	2544
His His Cys Arg Ser Lys Ala Lys Arg Ser Arg His His Gln Asn Pro	
835 840 845	
CGG GCT GAA GCG CCC TGC TAT GTC TCA CAC CCC TCA CCC GTG CCA CCC	2592
Arg Ala Glu Ala Pro Cys Tyr Val Ser His Pro Ser Pro Val Pro Pro	
850 855 860	
TCC ACC CCC TGG CCC ACC CCA CCA GCC ACT ACC CCC TTC CCA GCG GTT	2640
Ser Thr Pro Trp Pro Thr Pro Pro Ala Thr Thr Pro Phe Pro Ala Val	
865 870 875 880	
GTC CAG CCC TAC CCT CTC CCA GTG TTC TCT CCT CGA GGA GGC CCC CAG	2688
Val Gln Pro Tyr Pro Leu Pro Val Phe Ser Pro Arg Gly Gly Pro Gln	
885 890 895	
CCT CTT CCC CCT GCT CCC ACA TCT GTG CCC CCA GCT GCT TTC CCC GCC	2736
Pro Leu Pro Pro Ala Pro Thr Ser Val Pro Pro Ala Ala Phe Pro Ala	
900 905 910	
CCT TTG GTG ACC CCA ATG GTG GCC TTG GTG CTC CCT AAC TAT CTG TTC	2784
Pro Leu Val Thr Pro Met Val Ala Leu Val Leu Pro Asn Tyr Leu Phe	

915	920	925	
CCA ACC CCA TCC AGC TAT CCT TAT GGG GCA CTC CAG ACC CCT GCT GAA			2832
Pro Thr Pro Ser Ser Tyr Pro Tyr Gly Ala Leu Gln Thr Pro Ala Glu			
930	935	940	
GGG CCT CCC ACT CCT GCC TCG CAC TCC CCT TCT CCA TCC TTG CCC GCC			2880
Gly Pro Pro Thr Pro Ala Ser His Ser Pro Ser Pro Ser Leu Pro Ala			
945	950	955	960
CTC CCC CCG AGT CCT CCT CAC CGC CCG GAC TCT CCA CTG TTC AAC TCG			2928
Leu Pro Pro Ser Pro Pro His Arg Pro Asp Ser Pro Leu Phe Asn Ser			
965	970	975	
AGA TGC AGC TCT CCA CTC CAG CTC AAT CTG CTG CAG CTG GAG GAG CTC			2976
Arg Cys Ser Ser Pro Leu Gln Leu Asn Leu Leu Gln Leu Glu Glu Leu			
980	985	990	
CCC CGT GCT GAG GGG GCT GCT GTT GCA GGA GGC CCT GGG AGC AGT GCC			3024
Pro Arg Ala Glu Gly Ala Ala Val Ala Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala			
995	1000	1005	
GGG CCC CCA CCT CCC AGT GCG GAG GCT GCT GAG CCA GAG GCC AGA CTG			3072
Gly Pro Pro Pro Pro Ser Ala Glu Ala Ala Glu Pro Glu Ala Arg Leu			
1010	1015	1020	
GCG GAG GTC ACT GAG TCC TCC AAT CAG GAC GCA CTT TCC GGC TCC AGT			3120
Ala Glu Val Thr Glu Ser Ser Asn Gln Asp Ala Leu Ser Gly Ser Ser			
1025	1030	1035	1040
GAC CTG CTC GAA CTT CTG CTG CAA GAG GAC TCG CGC TCC GGC ACA GGC			3168
Asp Leu Leu Glu Leu Leu Gln Glu Asp Ser Arg Ser Gly Thr Gly			
1045	1050	1055	
TCC GCA GCC TCG GGC TCC TTG GGC TCT GGC TTG GGC TCT GGG TCT GGT			3216
Ser Ala Ala Ser Gly Ser Leu Gly Ser Gly Leu Gly Ser Gly Ser Gly			
1060	1065	1070	
TCA GGC TCC CAT GAA GGG GGC AGC ACC TCA GCC AGC ATC ACT CGC AGC			3264

Ser Gly Ser His Glu Gly Gly Ser Thr Ser Ala Ser Ile Thr Arg Ser  
 1075 1080 1085  
 AGC CAG AGC AGC CAC ACA AGC AAA TAC TTT GGC AGC ATC GAC TCT TCC 3312  
 Ser Gln Ser Ser His Thr Ser Lys Tyr Phe Gly Ser Ile Asp Ser Ser  
 1090 1095 1100  
 GAG GCT GAG GCT GGG GCT GCT CGG GGC GGG GCT GAG CCT GGG GAC CAG 3360  
 Glu Ala Glu Ala Gly Ala Ala Arg Gly Gly Ala Glu Pro Gly Asp Gln  
 1105 1110 1115 1120  
 GTG ATT AAG TAC GTG CTC CAG GAT CCC ATT TGG CTG CTC ATG GCC AAT 3408  
 Val Ile Lys Tyr Val Leu Gln Asp Pro Ile Trp Leu Leu Met Ala Asn  
 1125 1130 1135  
 GCT GAC CAG CGC GTC ATG ATG ACC TAC CAG GTG CCC TCC AGG GAC ATG 3456  
 Ala Asp Gln Arg Val Met Met Thr Tyr Gln Val Pro Ser Arg Asp Met  
 1140 1145 1150  
 ACC TCT GTG CTG AAG CAG GAT CGG GAG CGG CTC CGA GCC ATG CAG AAG 3504  
 Thr Ser Val Leu Lys Gln Asp Arg Glu Arg Leu Arg Ala Met Gln Lys  
 1155 1160 1165  
 CAG CAG CCT CGG TTT TCT GAG GAC CAG CGG CGG GAA CTG GGT GCT GTG 3552  
 Gln Gln Pro Arg Phe Ser Glu Asp Gln Arg Arg Glu Leu Gly Ala Val  
 1170 1175 1180  
 CAC TCC TGG GTC CGG AAG GGC CAA CTG CCT CGG GCT CTT GAT GTG ATG 3600  
 His Ser Trp Val Arg Lys Gly Gln Leu Pro Arg Ala Leu Asp Val Met  
 1185 1190 1195 1200  
 GCC TGT GTG GAC TGT GGG AGC AGC ACC CAA GAT CCT GGT CAC CCT GAT 3648  
 Ala Cys Val Asp Cys Gly Ser Ser Thr Gln Asp Pro Gly His Pro Asp  
 1205 1210 1215  
 GAC CCA CTC TTC TCA GAG CTG GAT GGA CTG GGG CTG GAG CCC ATG GAA 3696  
 Asp Pro Leu Phe Ser Glu Leu Asp Gly Leu Gly Leu Glu Pro Met Glu  
 1220 1225 1230

GAG GGT GGA GGC GAG CAG GGC AGC AGC GGT GGC GGC AGT GGT GAG GGA	3744		
Glu Gly Gly Gly Glu Gln Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Glu Gly			
1235	1240	1245	
GAG GGC TGC GAG GAG GCC CAA GGC GGG GCC AAG GCT TCA AGC TCT CAG	3792		
Glu Gly Cys Glu Glu Ala Gln Gly Gly Ala Lys Ala Ser Ser Ser Gln			
1250	1255	1260	
GAC TTG GCT ATG GAG GAG GAA GAA GGC AGG AGC TCA TCC AGT CCA	3840		
Asp Leu Ala Met Glu Glu Glu Glu Gly Arg Ser Ser Ser Ser Pro			
1265	1270	1275	1280
GCC TTA CCT ACA GCA GGA AAC TGC ACC AGC TAG	3873		
Ala Leu Pro Thr Ala Gly Asn Cys Thr Ser			
1285	1290		

配列番号：4

配列の長さ：3876

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：cDNA to mRNA

配列の特徴

特徴を表す記号：CDS

存在位置：1..3876

特徴を決定した方法：P

配列

ATG AGT GGT CCC CTA GAA GGG GCC GAT GGG GGA GGA GAC CCC AGG CCC	48		
Met Ser Gly Pro Leu Glu Gly Ala Asp Gly Gly Asp Pro Arg Pro			
1	5	10	15
GGA GAA CCT TTT TGT CCT GGA GGA GTC CCA TCC CCT GGG GCC CCG CAG	96		
Gly Glu Pro Phe Cys Pro Gly Gly Val Pro Ser Pro Gly Ala Pro Gln			
20	25	30	

CAC CGG CCT TGT CCA GGC CCC AGC CTG GCT GAT GAC ACT GAT GCA AAC	144
His Arg Pro Cys Pro Gly Pro Ser Leu Ala Asp Asp Thr Asp Ala Asn	
35 40 45	
AGC AAT GGC TCA AGT GGC AAT GAG TCC AAC GGA CCC GAG TCC AGG GGC	192
Ser Asn Gly Ser Ser Gly Asn Glu Ser Asn Gly Pro Glu Ser Arg Gly	
50 55 60	
GCA TCT CAG CGG AGT TCT CAT AGT TCC TCT TCT GGC AAT GGC AAG GAC	240
Ala Ser Gln Arg Ser Ser His Ser Ser Ser Gly Asn Gly Lys Asp	
65 70 75 80	
TCA GCT CTG CTG GAG ACC ACT GAG AGC AGC AAG AGT ACA AAC TCA CAG	288
Ser Ala Leu Leu Glu Thr Thr Glu Ser Ser Lys Ser Thr Asn Ser Gln	
85 90 95	
AGC CCA TCC CCA CCC AGC AGC TCC ATT GCC TAC AGC CTC CTG AGT GCG	336
Ser Pro Ser Pro Pro Ser Ser Ser Ile Ala Tyr Ser Leu Leu Ser Ala	
100 105 110	
AGC TCA GAG CAG GAC AAC CCA TCT ACC AGT GGC TGC AGC AGT GAA CAG	384
Ser Ser Glu Gln Asp Asn Pro Ser Thr Ser Gly Cys Ser Ser Glu Gln	
115 120 125	
TCA GCT CGA GCC AGG ACC CAG AAA GAA CTC ATG ACT GCA CTT CGG GAG	432
Ser Ala Arg Ala Arg Thr Gln Lys Glu Leu Met Thr Ala Leu Arg Glu	
130 135 140	
CTC AAA CTT CGA CTG CCA CCA GAG CGT CGG GGC AAG GGC CGC TCT GGG	480
Leu Lys Leu Arg Leu Pro Pro Glu Arg Arg Gly Lys Gly Arg Ser Gly	
145 150 155 160	
ACC TTG GCC ACA CTG CAG TAC GCT CTG GCC TGT GTC AAG CAG GTT CAG	528
Thr Leu Ala Thr Leu Gln Tyr Ala Leu Ala Cys Val Lys Gln Val Gln	
165 170 175	
GCT AAC CAG GAA TAT TAC CAG CAG TGG AGT CTG GAG GAG GGT GAG CCT	576
Ala Asn Gln Glu Tyr Tyr Gln Gln Trp Ser Leu Glu Glu Gly Glu Pro	

180	185	190	
TGT GCC ATG GAC ATG TCT ACT TAC ACC CTG GAG GAA TTG GAG CAT ATC			624
Cys Ala Met Asp Met Ser Thr Tyr Thr Leu Glu Glu Leu Glu His Ile			
195	200	205	
ACA TCC GAA TAC ACA CTT CGA AAC CAG GAC ACC TTC TCT GTG GCT GTG			672
Thr Ser Glu Tyr Thr Leu Arg Asn Gln Asp Thr Phe Ser Val Ala Val			
210	215	220	
TCC TTC CTG ACA GGC CGG ATT GTC TAT ATT TCG GAG CAG GCA GGT GTC			720
Ser Phe Leu Thr Gly Arg Ile Val Tyr Ile Ser Glu Gln Ala Gly Val			
225	230	235	240
CTG CTG CGT TGC AAA CGG GAT GTG TTT CCG GGT GCC CGC TTC TCA GAG			768
Leu Leu Arg Cys Lys Arg Asp Val Phe Arg Gly Ala Arg Phe Ser Glu			
245	250	255	
CTC CTG GCT CCC CAG GAT GTG GGT GTC TTC TAT GGC TCT ACT ACA CCA			816
Leu Leu Ala Pro Gln Asp Val Gly Val Phe Tyr Gly Ser Thr Thr Pro			
260	265	270	
TCT CGA CTG CCC ACC TGG GGC ACT GGC ACC TCT GCA GGT TCA GGT CTC			864
Ser Arg Leu Pro Thr Trp Gly Thr Gly Thr Ser Ala Gly Ser Gly Leu			
275	280	285	
AAG GAC TTC ACC CAG GAA AAG TCT GTC TTC TGC CGA ATC AGA GGA GGT			912
Lys Asp Phe Thr Gln Glu Lys Ser Val Phe Cys Arg Ile Arg Gly Gly			
290	295	300	
CCT GAC CGG GAT CCA GGG CCT CGG TAC CAG CCA TTC CGC CTA ACC CCA			960
Pro Asp Arg Asp Pro Gly Pro Arg Tyr Gln Pro Phe Arg Leu Thr Pro			
305	310	315	320
TAT GTG ACC AAG ATT CGG GTC TCA GAT GGA GCC CCT GCA CAG CCG TGC			1008
Tyr Val Thr Lys Ile Arg Val Ser Asp Gly Ala Pro Ala Gln Pro Cys			
325	330	335	
TGC CTA CTC ATT GCC GAG CGC ATC CAC TCT GGT TAT GAA GCT CCC CGG			1056

Cys Leu Leu Ile Ala Glu Arg Ile His Ser Gly Tyr Glu Ala Pro Arg  
 340 345 350  
 ATC CCT CCT GAC AAG AGG ATC TTC ACC ACC CGA CAC ACA CCA AGC TGC 1104  
 Ile Pro Pro Asp Lys Arg Ile Phe Thr Thr Arg His Thr Pro Ser Cys  
 355 360 365  
 CTC TTC CAG GAT GTA GAT GAA AGG GCT GCC CCA CTG CTG GGT TAC CTT 1152  
 Leu Phe Gln Asp Val Asp Glu Arg Ala Ala Pro Leu Leu Gly Tyr Leu  
 370 375 380  
 CCC CAG GAT CTC CTG GGG GCT CCA GTA CTT CTC TTT CTA CAT CCT GAG 1200  
 Pro Gln Asp Leu Leu Gly Ala Pro Val Leu Leu Phe Leu His Pro Glu  
 385 390 395 400  
 GAC CGA CCC CTC ATG CTG GCC ATT CAT AAG AAG ATA CTG CAG CTG GCA 1248  
 Asp Arg Pro Leu Met Leu Ala Ile His Lys Lys Ile Leu Gln Leu Ala  
 405 410 415  
 GGC CAG CCC TTT GAC CAT TCC CCT ATT CGC TTC TGT GCT CGG AAC GGG 1296  
 Gly Gln Pro Phe Asp His Ser Pro Ile Arg Phe Cys Ala Arg Asn Gly  
 420 425 430  
 GAA TAT GTC ACC ATG GAC ACC AGC TGG GCC GGT TTT GTG CAC CCC TGG 1344  
 Glu Tyr Val Thr Met Asp Thr Ser Trp Ala Gly Phe Val His Pro Trp  
 435 440 445  
 AGC CGC AAG GTG GCT TTC GTG TTG GGT CGC CAT AAA GTG CGC ACG GCA 1392  
 Ser Arg Lys Val Ala Phe Val Leu Gly Arg His Lys Val Arg Thr Ala  
 450 455 460  
 CCC CTG AAT GAG GAC GTC TTC ACT CCC CCA GCC CCC AGC CCA GCT CCG 1440  
 Pro Leu Asn Glu Asp Val Phe Thr Pro Pro Ala Pro Ser Pro Ala Pro  
 465 470 475 480  
 TCC CTG GAC TCT GAT ATC CAG GAG CTC TCA GAG CAG ATC CAT CGA TTG 1488  
 Ser Leu Asp Ser Asp Ile Gln Glu Leu Ser Glu Gln Ile His Arg Leu  
 485 490 495

CTG CTG CAG CCT GTG CAC AGC TCC AGC CCC ACG GGG CTC TGT GGA GTT	1536
Leu Leu Gln Pro Val His Ser Ser Ser Pro Thr Gly Leu Cys Gly Val	
500 505 510	
GGC CCT CTG ATG TCC CCT GGT CCT CTA CAC AGC CCT GGC TCC TCC AGT	1584
Gly Pro Leu Met Ser Pro Gly Pro Leu His Ser Pro Gly Ser Ser Ser	
515 520 525	
GAT AGC AAT GGG GGG GAC GCT GAG GGG CCT CCT GCT CCA GTG	1632
Asp Ser Asn Gly Gly Asp Ala Glu Gly Pro Gly Pro Pro Ala Pro Val	
530 535 540	
ACT TTC CAG CAG ATC TGT AAG GAT GTG CAT CTG GTA AAG CAC CAG GGA	1680
Thr Phe Gln Gln Ile Cys Lys Asp Val His Leu Val Lys His Gln Gly	
545 550 555 560	
CAA CAG CTC TTC ATT GAA TCT CGG GCC AAG CCC CCA CCC CGG CCC CGC	1728
Gln Gln Leu Phe Ile Glu Ser Arg Ala Lys Pro Pro Pro Arg Pro Arg	
565 570 575	
CTC CTT GCT ACA GGT ACA TTC AAA GCC AAA GTC CTT CCC TGC CAG TCC	1776
Leu Leu Ala Thr Gly Thr Phe Lys Ala Lys Val Leu Pro Cys Gln Ser	
580 585 590	
CCA AAC CCC GAA CTG GAG GTG GCC CCA GTT CCT GAC CAA GCC TCG TTA	1824
Pro Asn Pro Glu Leu Glu Val Ala Pro Val Pro Asp Gln Ala Ser Leu	
595 600 605	
GCC TTG GCC CCT GAG GAG CCA GAG AGG AAA GAA ACC TCT GGC TGT TCC	1872
Ala Leu Ala Pro Glu Glu Pro Glu Arg Lys Glu Thr Ser Gly Cys Ser	
610 615 620	
TAC CAG CAG ATC AAC TGC CTG GAC AGC ATC CTC AGG TAT TTG GAG AGC	1920
Tyr Gln Gln Ile Asn Cys Leu Asp Ser Ile Leu Arg Tyr Leu Glu Ser	
625 630 635 640	
TGC AAC ATT CCC AGT ACA ACC AAG CGT AAA TGT GCC TCC TCC TCC TCC	1968
Cys Asn Ile Pro Ser Thr Thr Lys Arg Lys Cys Ala Ser Ser Ser	

645	650	655	
TAC ACT GCC TCT TCA GCC TCT GAT GAT GAC AAG CAG AGG GCA GGT CCA			2016
Tyr Thr Ala Ser Ser Ala Ser Asp Asp Asp Lys Gln Arg Ala Gly Pro			
660	665	670	
GTT CCT GTG GGG GCC AAG AAA GAT CCG TCG TCA GCA ATG CTG TCT GGG			2064
Val Pro Val Gly Ala Lys Lys Asp Pro Ser Ser Ala Met Leu Ser Gly			
675	680	685	
GAG GGG GCA ACT CCT CGG AAG GAG CCA GTG GTG GGA GGC ACC CTG AGC			2112
Glu Gly Ala Thr Pro Arg Lys Glu Pro Val Val Gly Gly Thr Leu Ser			
690	695	700	
CCG CTC GCC CTG GCC AAT AAG GCA GAG AGC GTG GTG TCC GTC ACC AGT			2160
Pro Leu Ala Leu Ala Asn Lys Ala Glu Ser Val Val Ser Val Thr Ser			
705	710	715	720
CAG TGT AGC TTC AGC TCC ACC ATC GTC CAT GTG GGA GAC AAG AAG CCC			2208
Gln Cys Ser Phe Ser Ser Thr Ile Val His Val Gly Asp Lys Lys Pro			
725	730	735	
CCG GAG TCG GAC ATC ATC ATG ATG GAA GAC CTG CCT GGC CTG GCC CCT			2256
Pro Glu Ser Asp Ile Ile Met Met Glu Asp Leu Pro Gly Leu Ala Pro			
740	745	750	
GGC CCA GCC CCC AGT CCG GCC CCC AGC CCC ACA GTA GCC CCT GAC CCA			2304
Gly Pro Ala Pro Ser Pro Ala Pro Ser Pro Thr Val Ala Pro Asp Pro			
755	760	765	
ACC CCA GAT GCT TAT CGC CCA GTG GGT CTG ACC AAG GCC GTG CTG TCC			2352
Thr Pro Asp Ala Tyr Arg Pro Val Gly Leu Thr Lys Ala Val Leu Ser			
770	775	780	
CTG CAC ACA CAG AAG GAA GAG CAA GCC TTC CTC AAC CGC TTC AGA GAT			2400
Leu His Thr Gln Lys Glu Glu Gln Ala Phe Leu Asn Arg Phe Arg Asp			
785	790	795	800
CTT GGC AGG CTT CGT GGA CTT GAC ACC TCT TCT GTG GCC CCC TCA GCC			2448

Leu	Gly	Arg	Leu	Arg	Gly	Leu	Asp	Thr	Ser	Ser	Val	Ala	Pro	Ser	Ala	
805								810						815		
CCT	GGC	TGC	CAC	CAT	GGC	CCC	ATT	CCC	CCT	GGT	CGC	CGA	CAC	CAC	TGC	2496
Pro	Gly	Cys	His	His	Gly	Pro	Ile	Pro	Pro	Gly	Arg	Arg	His	His	Cys	
820								825						830		
CGA	TCT	AAA	GCA	AAG	CGT	TCC	CGC	CAC	CAC	CAC	CAG	ACC	CCC	CGG		2544
Arg	Ser	Lys	Ala	Lys	Arg	Ser	Arg	His	His	His	His	Gln	Thr	Pro	Arg	
835								840						845		
CCC	GAA	ACT	CCC	TGC	TAT	GTC	TCC	CAT	CCT	TCA	CCT	GTG	CCC	TCT	TCT	2592
Pro	Glu	Thr	Pro	Cys	Tyr	Val	Ser	His	Pro	Ser	Pro	Val	Pro	Ser	Ser	
850								855						860		
GGA	CCC	TGG	CCA	CCC	CCA	CCA	GCC	ACG	ACC	CCC	TTC	CCA	GCA	ATG	GTC	2640
Gly	Pro	Trp	Pro	Pro	Pro	Pro	Ala	Thr	Thr	Pro	Phe	Pro	Ala	Met	Val	
865								870						875		
CAG	CCC	TAC	CCA	CTC	CCA	GTA	TTC	TCC	CCT	CGA	GGA	GGA	CCC	CAG	CCC	2688
Gln	Pro	Tyr	Pro	Leu	Pro	Val	Phe	Ser	Pro	Arg	Gly	Gly	Pro	Gln	Pro	
885								890						895		
CTT	CCC	CCT	GCC	CCT	ACA	TCT	GTG	TCC	CCT	GCT	ACC	TTC	CCT	TCT	CCC	2736
Leu	Pro	Pro	Ala	Pro	Thr	Ser	Val	Ser	Pro	Ala	Thr	Phe	Pro	Ser	Pro	
900								905						910		
TTA	GTG	ACC	CCA	ATG	GTG	GCC	TTG	GTG	CTC	CCT	AAC	TAT	CTA	TTC	CCT	2784
Leu	Val	Thr	Pro	Met	Val	Ala	Leu	Val	Leu	Pro	Asn	Tyr	Leu	Phe	Pro	
915								920						925		
ACC	CCA	CCT	AGT	TAT	CCA	TAT	GGG	GTG	TCC	CAG	GCC	CCT	GTT	GAG	GGG	2832
Thr	Pro	Pro	Ser	Tyr	Pro	Tyr	Gly	Val	Ser	Gln	Ala	Pro	Val	Glu	Gly	
930								935						940		
CCA	CCC	ACG	CCT	GCT	TCC	CAC	TCG	CCC	TCT	CCA	TCC	CTG	CCC	CCA	CCA	2880
Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Ser	His	Ser	Pro	Ser	Pro	Ser	Leu	Pro	Pro	Pro	
945								950						955		
														960		

CCT CTC AGC CCC CCC CAC CGC CCA GAC TCC CCA CTG TTC AAC TCG AGA	2928		
Pro Leu Ser Pro Pro His Arg Pro Asp Ser Pro Leu Phe Asn Ser Arg			
965	970	975	
TGC AGC TCC CCA CTC CAG CTC AAT CTG CTG CAG CTT GAG GAG TCC CCC	2976		
Cys Ser Ser Pro Leu Gln Leu Asn Leu Leu Gln Leu Glu Glu Ser Pro			
980	985	990	
CGC ACG GAG GGG GGC GCT GCT GCA GGA GGC CCA GGA AGC AGT GCT GGG	3024		
Arg Thr Glu Gly Gly Ala Ala Ala Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Gly			
995	1000	1005	
CCC CTG CCT CCC AGT GAG GAG ACT GCT GAG CCA GAG GCC AGA TTG GTG	3072		
Pro Leu Pro Pro Ser Glu Glu Thr Ala Glu Pro Glu Ala Arg Leu Val			
1010	1015	1020	
GAG GTT ACT GAG TCG TCC AAT CAG GAT GCA CTT TCA GGC TCC AGC GAC	3120		
Glu Val Thr Glu Ser Ser Asn Gln Asp Ala Leu Ser Gly Ser Ser Asp			
1025	1030	1035	1040
CTG CTG GAG CTA CTG CTC CAA GAA GAC TCT CGC TCG GGC ACA GGC TCC	3168		
Leu Leu Glu Leu Leu Gln Glu Asp Ser Arg Ser Gly Thr Gly Ser			
1045	1050	1055	
GCA GCC TCA GGC TCC CTG GGC TCT GGC CTG GGC TCT GGG TCT GGT TCA	3216		
Ala Ala Ser Gly Ser Leu Gly Ser Gly Leu Gly Ser Gly Ser Gly Ser			
1060	1065	1070	
GGA TCC CAC GAA GGG GGA AGC ACC TCA GCC AGC ATC ACC CGC AGC AGT	3264		
Gly Ser His Glu Gly Gly Ser Thr Ser Ala Ser Ile Thr Arg Ser Ser			
1075	1080	1085	
CAG AGC AGC CAT ACA AGC AAG TAC TTT GGC AGC ATC GAC TCT TCC GAG	3312		
Gln Ser Ser His Thr Ser Lys Tyr Phe Gly Ser Ile Asp Ser Ser Glu			
1090	1095	1100	
GCT GAA GCT GGG GCT GCT CGG GCC AGG ACT GAG CCT GGG GAC CAG GTC	3360		
Ala Glu Ala Gly Ala Ala Arg Ala Arg Thr Glu Pro Gly Asp Gln Val			

1105	1110	1115	1120	
ATT AAG TGT GTG CTC CAG GAC CCC ATC TGG CTG CTC ATG GCC AAT GCC				3408
Ile Lys Cys Val Leu Gln Asp Pro Ile Trp Leu Leu Met Ala Asn Ala				
1125	1130	1135		
GAC CAG CGT GTC ATG ATG ACA TAC CAG GTG CCG TCC AGG GAT GCA GCC				3456
Asp Gln Arg Val Met Met Thr Tyr Gln Val Pro Ser Arg Asp Ala Ala				
1140	1145	1150		
TCT GTG CTG AAG CAA GAC CGG GAG AGG CTC CGG GCC ATG CAG AAA CAG				3504
Ser Val Leu Lys Gln Asp Arg Glu Arg Leu Arg Ala Met Gln Lys Gln				
1155	1160	1165		
CAG CCA CGG TTC TCA GAG GAC CAG AGG CGG GAA CTG GGT GCT GTG CAC				3552
Gln Pro Arg Phe Ser Glu Asp Gln Arg Arg Glu Leu Gly Ala Val His				
1170	1175	1180		
TCC TGG GTC CGG AAG GGC CAG CTG CCT CGG GCC CTT GAT GTG ATG GCG				3600
Ser Trp Val Arg Lys Gly Gln Leu Pro Arg Ala Leu Asp Val Met Ala				
1185	1190	1195	1200	
TGT GTG GAC TGT GGC AGC AGC GTT CAA GAT CCT GGC CAC TCT GAT GAC				3648
Cys Val Asp Cys Gly Ser Ser Val Gln Asp Pro Gly His Ser Asp Asp				
1205	1210	1215		
CCG CTC TTC TCA GAA CTG GAT GGA TTG GGG CTG GAG CCC ATG GAA GAG				3696
Pro Leu Phe Ser Glu Leu Asp Gly Leu Gly Leu Glu Pro Met Glu Glu				
1220	1225	1230		
GGT GGA GGC GAG GGT GGT GGG TGT GGT GTT GGC GGC GGT GGG GGT GAT				3744
Gly Gly Gly Glu Gly Gly Cys Gly Val Gly Gly Gly Gly Asp				
1235	1240	1245		
GGT GGT GAG GAG GCC CAG ACC CAA ATT GGG GCT AAG GGT TCA AGC TCT				3792
Gly Gly Glu Glu Ala Gln Thr Gln Ile Gly Ala Lys Gly Ser Ser Ser				
1250	1255	1260		
CAG GAC TCT GCC ATG GAG GAA GAA GAG CAA GGT GGG GGC TCA TCC AGC				3840

Gln	Asp	Ser	Ala	Met	Glu	Glu	Glu	Gln	Gly	Gly	Ser	Ser	Ser
1265				1270				1275			1280		
CCA	GCT	TTA	CCT	GCA	GAA	GAA	AAC	AGC	ACC	AGC	TAG		3876
Pro	Ala	Leu	Pro	Ala	Glu	Glu	Asn	Ser	Thr	Ser			
				1285				1290					

【図面の簡単な説明】

【図1】

IMS-PCRにおけるプライマー配列を設計するために用いたPASリピート内のアミノ酸配列（矢印）を示す図である。

【図2】

3bpのラダーマーカーを、非連続緩衝液条件で10%非変性PAGEゲル上で泳動させた電気泳動像を示す写真である。なお、レーンMには、10bpのDNAラダー（BRL）を泳動させた。

【図3】

IMS-PCRのPCR産物（矢印で示したレーン）を、59bp、65bp、および68bpの3bpラダーマーカー（アステリスクで示したレーン）と並べて泳動させた電気泳動像を示す写真である。

【図4】

PERIODファミリーのアミノ酸配列の比較を示す図である。hDIAL、mDIAL、PERIODは、それぞれヒト、マウス、ショウジョウバエのPERIODを示す。四角で囲まれた、斜線または点による網掛け部分は相同配列、C1～C6はショウジョウバエ種間で保存されているPERIODの領域を示す。

【図5】

PERIODファミリーのアミノ酸配列の比較を示す図である。hDIAL、mDIAL、PERIODは、それぞれヒト、マウス、ショウジョウバエのPERIODを示す。相同配列は斜線または点による網掛けにより示した。NLS、PAS-Aリピート、PAS-Bリピート、およびCLDに対応する配列には下線を引き、TGリピート（ヒトおよびマウスのPERではSGリピート）を四角で囲んだ。ヒトPERIODとマウスPERIODとの間のアミノ酸同一性は、ヒトPERIOD配列の上のアステリスクにより示した。哺乳動物PERIODと

ショウジョウバエPERIODとの同一性および類似性は、それぞれ、ショウジョウバエPERIOD配列の下のアステリスクおよび丸印により示した。

## 【図6】

hPERのノーザンプロット解析を示す写真である。フィルターに、hPERをプローブとして結合させ、次にローディングコントロールとしてG3PDHをプローブとして結合させた。

## 【図7】

mPerのノーザンプロット解析を示す写真である。フィルターに、mPerをプローブとして結合させ、次にローディングコントロールとしてG3PDHをプローブとして結合させた。

## 【図8】

LD（上）およびDD（下）条件下でのマウス脳中のmPerのインサイチューハイブリダイゼーションを示す写真である。SCNは矢印で示した。目盛りは2mmを示す。

## 【図9】

LD（上）およびDD（下）条件下でのインサイチューハイブリダイゼーションデータを定量した結果を示す図である。各値は、平均値±SEM（n=5）である。ZT16またはCT16における値と比較して（ANOVA）、＊＊は有意水準1%で有意であり、＊は有意水準5%で有意であったことを示す。棒の白い部分は明条件の期間、黒い部分は暗条件の期間を示す。

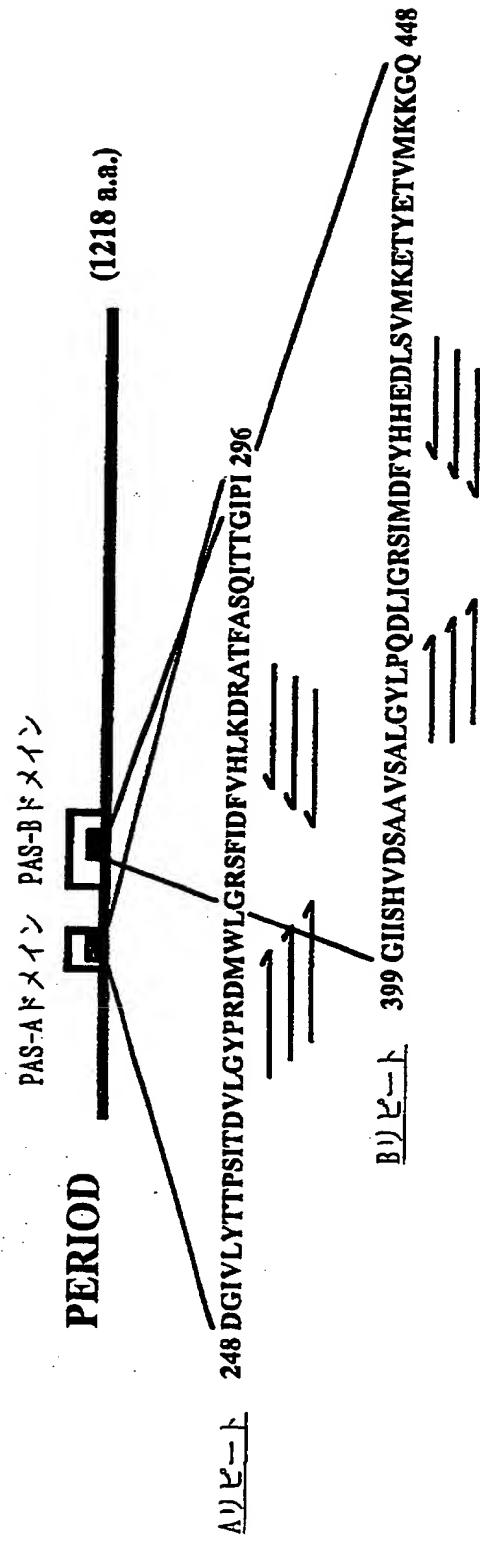
## 【図10】

LD（上）およびDD（下）条件下でのmPer mRNAの競合RT-PCR解析を示す図である。△mPerはmPer競合因子を示し、△β-アクチンはβ-アクチン競合因子を示す。棒の白い部分は明条件の期間、黒い部分は暗条件の期間を示す。

【書類名】

図面

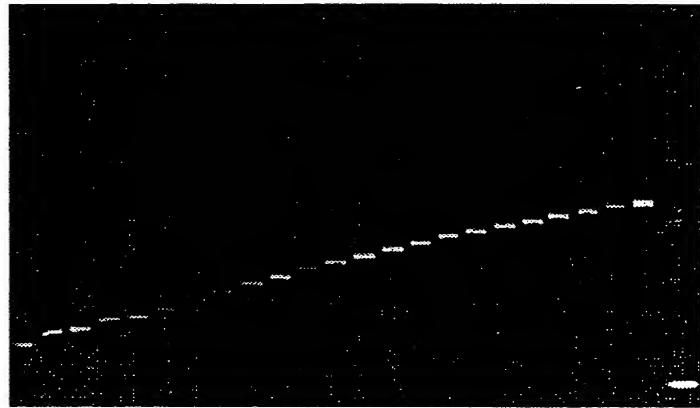
【図1】



【図2】

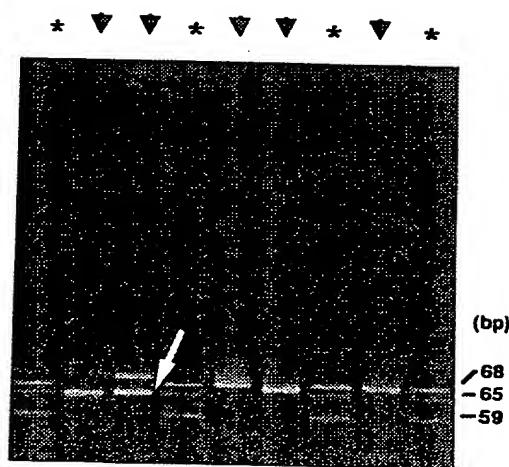
図面代用写真

(bp) 53 57 60 65 71 77 83 89 95 101 107 113  
56 59 62 68 74 80 86 92 98 104 110 M

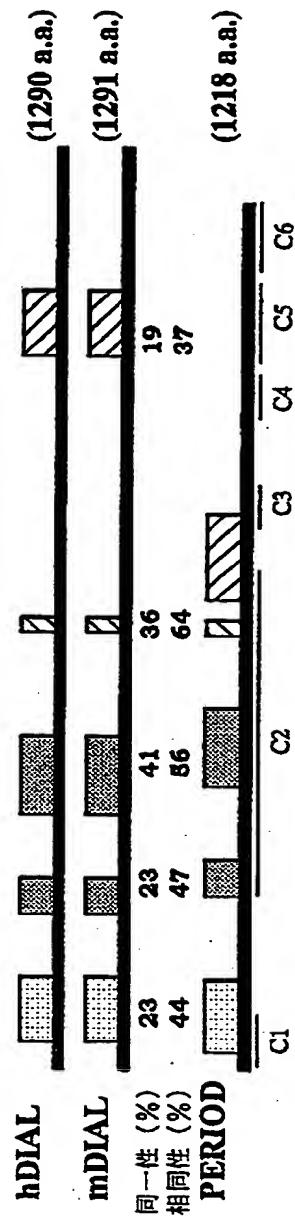


【図3】

図面代用写真

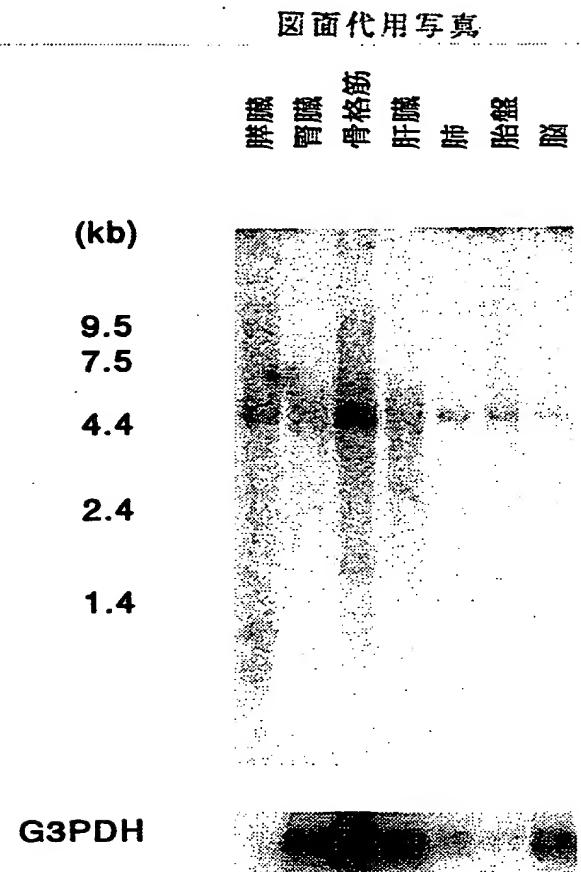


【図4】



〔図5〕

【図6】



【図7】

画面代用写真

心臓 脳 脾臓 肺 肝臓 骨格筋 腎臓 精巢

(kb)

9.5

7.5

4.4

2.4

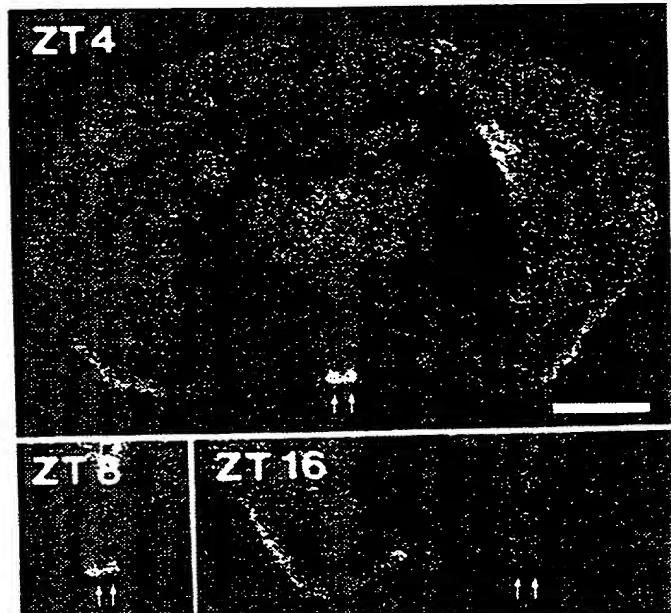
1.4

G3PDH

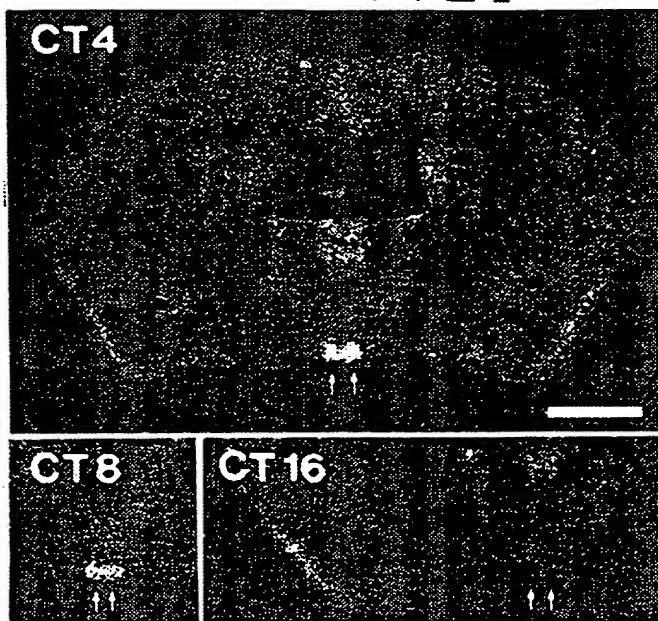
【図8】

図面代用写真

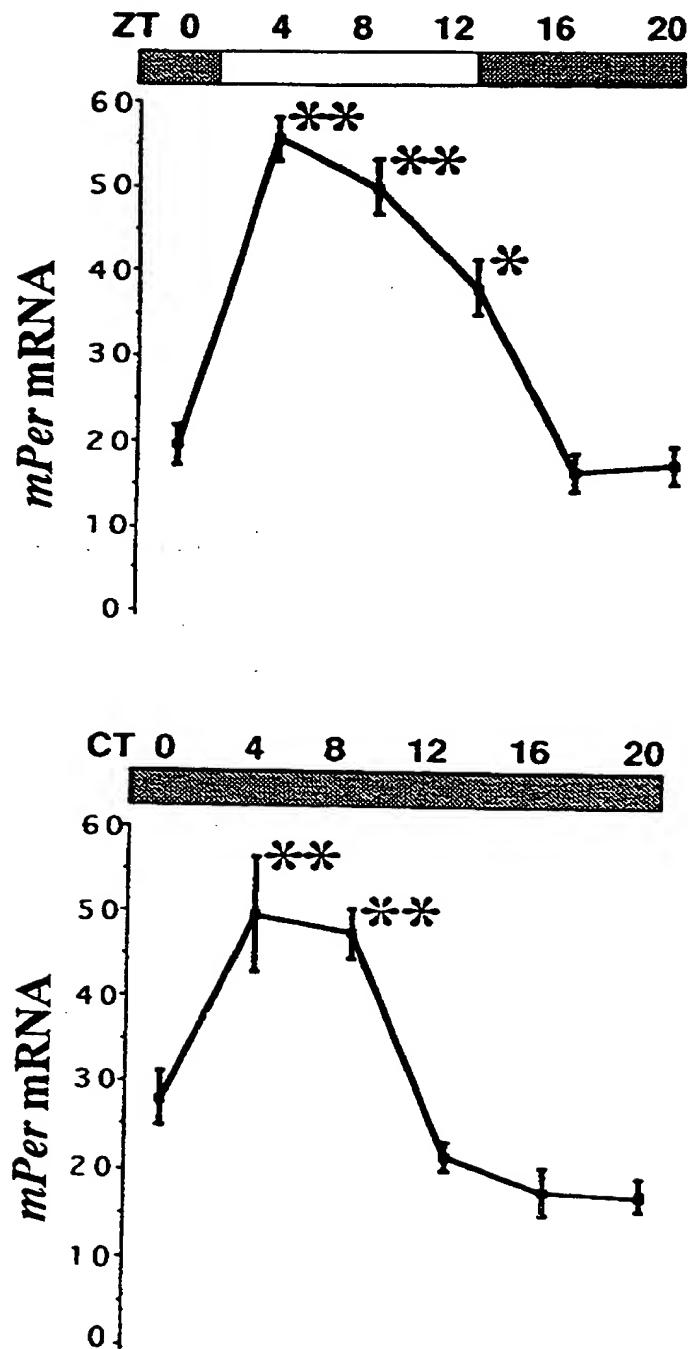
$L : D = 12 : 12$



$L : D = 0 : 24$

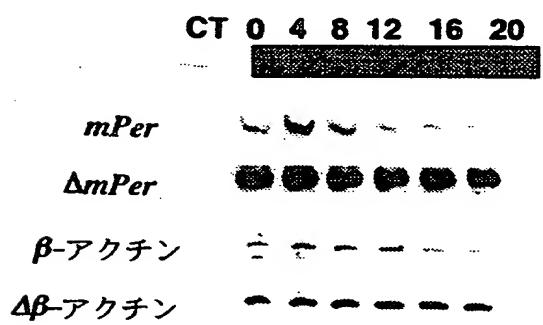
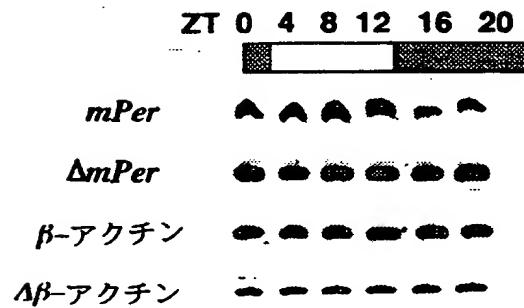


【図9】



【図10】

## 図面代用写真



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、サーカディアン周期に関する新規な哺乳動物タンパク質およびその遺伝子を提供することを課題とする。

【解決手段】 サーカディアン周期に関することが知られているショウジョウバエ*period*遺伝子に対応するヒト遺伝子およびマウス遺伝子が提供された。本発明のタンパク質およびDNAは、睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群、非24時間型睡眠覚醒症候群、不規則型睡眠覚醒障害、時差症候群（いわゆる時差ボケ）等のサーカディアンリズムに関する疾患の治療、さらに深夜不規則労働者の労務および健康管理、痴呆症の夜間徘徊の予防等に適用可能である。

【選択図】 図9

【書類名】 職権訂正データ  
【訂正書類】 特許願

〈認定情報・付加情報〉

【特許出願人】 申請人  
【識別番号】 597138830  
【住所又は居所】 神奈川県横浜市金沢区釜利谷南 2-51-42  
【氏名又は名称】 楠 佳之

出願人履歴情報

識別番号 [597138830]

1. 変更年月日 1997年 9月12日

[変更理由] 新規登録

住 所 神奈川県横浜市金沢区釜利谷南2-51-42  
氏 名 樺 佳之